سلسلة أمراض الغدد الصم والداء السكري والاستقلاب



8 الكتاب الثامن

الأمراض الغدية النسائية في الممارسة العملية



الدكتور مصطفى محمد شوا

الأمراض الغدية النسائية
في الممارسة العملية

.

الدكتور مصطفى محمد شوا
أخصائي أمراض الغدد الصم والداء السكري
عضو الجمعية الفرنسية لأطباء الغدد الصم والداء السكري



سورية - حلب - هاتف 2279696 21 00963 فاكس 2271005 21 00963
www.dr-chawa.com
E-mail: mchawa@scs-net.org

الناشر: شعاع للنشر والعلوم
حارة الرباط 2 - المنطقة 12 - حي السبيل 2
تلفاكس : 2643545 (21) 00963
سورية ـ حلب ص.ب 7875
http://www.raypub.com

سلسلة أمراض الغدد الصم
والداء السكري والاستقلاب
الكتاب الثامن

الأمراض الغدية النسائية
في الممارسة العملية

إعداد
الدكتور مصطفى محمد شوا
أخصائي أمراض الغدد الصم والداء السكري
عضو الجمعية الفرنسية لأطباء الغدد الصم والداء السكري

مقدمة

إن من أجمل اللحظات التي يعيشها المرء تلك التي يحقق فيها أحلامه وأمانيه.

ومن هنا كانت فكرة سلسلة أمراض الغدد الصم والداء السكري إحدى الأمنيات التي فرضتها علينا التطورات المتسارعة في علم الطب وكذلك فقر المكتبة العربية بالكتب والمراجع التي تبحث في هذا التخصص من الطب ولحاجتنا الماسة لمتابعة مئات الأبحاث التي تصدر سنوياً من مختلف مراكز الأبحاث العالمية.

وقبل ذلك كله ما يحتمه علينا واجبنا الإنساني تجاه وطننا العربي ومرضانا ولكي لا نتخلف عن ركب الحضارة فإن أقل ما يمكن أن نقدمه هو شمعة صغيرة نضيئها في دروبنا عسى أن نقتدي بأسلافنا الذين صنعوا الحضارة واستعانوا بالترجمة والتعريب ليلحقوا بالحضارات التي عاصروها فسبقوها في ذلك الحين.

اسأل الله التوفيق والسداد

د. مصطفى محمد شوا

الباب الأول

الدورة الطمثية

الفصل الأول

تذكرة فيزيولوجية

تحدث الدورة الطمثية نتيجة لتدخل العديد من العوامل العصبية الهرمونية التي تحدث وفقاً لدورية منتظمة. و تتم هذه الحوادث بشكل صامت. وإن التظاهر السريري للدورة هو النزف الطمثي الذي ينهيها. ولهذا السبب فإن الطمث يشكل العلامة المميزة الوحيدة في الحياة الجنسية الأنثوية. وإن فترة النزف الطمثي متغيرة. وقد اعتبر اليوم الأول للطمث اليوم الأول للدورة الطمثية.

تتدخل العديد من العناصر التي يعتقد أنها تؤدي لحدوث اضطرابات في الآلية المعقدة للدورة الطمثية، ولكن يجب فهم النزف الطمثي على أنه نتيجة الفعالية الهرمونية على نسيج مستقبل هو بطانة الرحم. وبالتالي فإن كل إصابة قادرة على إحداث اضطرابات في النزف الطمثي تؤثر حتماً عن طريق هرمونات بطانة الرحم. وهذا هو لب المسألة.

عناصر الدورة الطمثية:

1. هرمونات بطانة الرحم:

إن مخاطية الرحم عبارة عن نسيج ليس له وجود وظيفي إلا عن طريق الهرمونات الجنسية. وفي غياب هذه الهرمونات قبل البلوغ وبعد توقف الطمث، أو لدى المرأة المكسترة Castrée (منزوعة المبيضين) فإن النسيج المخاطي الرحمي في حالة راحة، وتقريباً لا اغتذائي، ثخانته واحد أو اثنان من عشرة من المليمتر، وذلك بسبب الغدد المبعثرة في خلايا السداة المتطاولة التي ليست في حالة النمو.



اللوحة رقم (8) : الجسم الأصفر
1. قاع الرحم
2. الرباط الرحمي العجزي
3. بوق أيمن
4. الأمعاء
5. مبيض أيمن
6. جسم أصفر مدى مشيراً لإباضة حديثة العهد

اللوحة رقم (7): جريب قبل إباضي
1. بوق أيسر
2. قاع الرحم
3. بوق أيسر
4. مبيض أيمن
5. جريب جاهز للتمزق

الصورة 1 /تابع/

بما أنه يتم إفراز الإستروجينات خلال الطور اللوتيني، فإن تأثير البروجسترون على بطانة الرحم هو في الحقيقة نتيجة تأثير مشترك. إسترو-بروجستروني حيث يؤدي ظهور البروجسترون بعد الإباضة إلى نقص مواقع مستقبلات الهرمونين.

إن تأثير البروجسترون في الشروط السابقة مزدوج.

أ. **تأثير ضد إستروجيني:** ضد تكاثري يتظاهر على الغدد والسداة. توقف زيادة ثخانة المخاطية، توقف التضاعف الخلوي في جميع المستويات مع اختفاء الانقسامات الخيطية. ويفسر هذا التأثير بأحد خواص البروجسترون، وهي إنقاص كمية مواقع مستقبلات 17-بيتا إستراديول.

ب. **تأثير نوعي** يتظاهر في مستوى 3 حجر (مكونات):

1. غدية. يبدو بشكل ظواهر إفرازية في الخلايا الغدية: تتشكل فجوة مولدة للسكر في قاعدة الخلية، ثم تهاجر نحو القطب الذروي apical. يزداد حجمها دافعة

النواة نحو القطب القاعدي. ثم تنصب في اللمعة الغدية التي تمتلئ بالإفرازات (الصورة 1-3 والصورة 1-4).

2. السداة **Stroma**. تتوذم السداة، وتنتفخ الخلايا السطحية معطية مظهر غشاء ساقط، تدفع الهيكل الضام الذي ينزع ظهارة الأنابيب الغدية التي يصبح لها مظهر مميز بشكل أسنان المنشار. (انظر الصورة 1).

3. وعائية. يثخن جدار الشرينات، وتأخذ شكلاً حلزونياً. ومن هنا أتى اسم الشرينات المحلزنة.

بالتالي فإن المخاطية الرحمية تخضع، (تحت تأثير التشرب الإسترو-بروجستروني غير الكافي) إلى سلسلة تغيرات ذات تأثيرات مزدوجة. من جهة تغيرات تجعلها قادرة على تعشيش بيضة ملقحة منذ بضعة أيام. ومن جهة أخرى، تحضيرها، في غياب الحادثة السابقة، للانسلاخ. يحدث تسليخ المخاطية المحضرة سابقاً للانسلاخ، وذلك بفضل التغيرات السدوية والوعائية.

باختصار، فإن بطانة الرحم لا تعيش إلا بوجود الهرمونات. وفي غيابها، فإنها تبقى في حالة راحة. وتحت تأثير الهرمونات، تعاني بطانة الرحم عدة تغيرات ناتجة عن تأثيرات هرمونية مختلفة. وعندما تختفي هذه الهرمونات، يذهب كل البناء الذي أنجزته. وهذا هو النزف الطمثي.

2. المبايض:

للغدد الجنسية وظيفتان؛ خارج غدية وغدية صماوية مترابطتان بشكل وثيق. وتتطور هذه الفعالية اعتباراً من وحدات أساسية، الجريبات المنواة في السداة (انظر الصورة 1-5). حيث يتألف كل جريب من خلية منتشة (الخلية المكونة للبيضة Ovogonie) محاطة بطبقتين خلويتين، الطبقة الجريبية التي تشكل مقعداً للخلايا المكعبة حول Ovogonie، ثم طبقة خلوية تسمى (القِراب Thèque)، وتأتي من تمايز السداة حول الطبقة الجريبية.

ينقسم هذا القِراب نسيجياً ووظيفياً إلى داخلي متصل مع الطبقة الجريبية، وخارجي يستمر بشكل غير محسوس مع السداة ولا يمثل سوى ثخانة بسيطة منها (انظر الصورة 1-6).

بعد طور تضاعف الخلايا المكونة للبيضة Ovogonie الذي يبدأ منذ الشهر الثاني، يحتوي المبيض الجنيني حوالي 6-7 مليون جريب أصلي حوالي الشهر الثامن من الحياة داخل الرحم. ثم يحدث تنكس شديد لدى المولود الجديد، حيث لا يجاوز عدد الجريبات 1-2 مليون عند الولادة.

يطرد هذا التنكس خلال الطفولة و البلوغ حيث يتبقى 300-500 ألف جريب أصلي عند البلوغ. وبالتالي فإن 400-450 جريب ستخضع لتطور كامل يصل للإباضة، أما الجريبات الأخرى فتنغمد باتجاه الانغلاق بعد تطورها.

يمثل التنكس المصير التقليدي للجريب المبيضي. و يجب اعتبار التطور نحو جريب ناضج قبل الإباضة استثناءاً.

I. الوظيفة خارج الغدية:

تصل إلى حد إصدار الخلية المنتشة ليحدث التخصيب بعد ذلك. وذلك هو النشوء الجريبي. و يأتي الجريب الذي يبلغ التطور الكامل خلال الدورة المبيضية من مجموعة مؤلفة من 400-500 جريب بدأت نموها قبل ثلاث دورات، و طرأ تمايز على غلافها الداخلي ثم جيبها منذ 60 و80 يوماً بالترتيب.

تتناقص فعالية هذا التجمع تدريجياً بسبب الانغلاق، لتتناقص في الأيام السابقة للإباضة إلى جريب واحد مسيطر. ويكون هذا الجريب قد أنجز عدة فترات متتالية.

أ. **التجنيد** Recrutement:

يجند الجريب المسيطر في نهاية الطور اللوتيني للدورة السابقة من اليوم الخامس و العشرين إلى اليوم الثامن و العشرين في مجمع الجريبات (من 2 إلى 5 جريبات في كل مبيض). وهو ذو قطر يتراوح بين 2 و5 ملم ، إن الفعالية الانقسامية العالية وحساسيته للهرمون FSH تميزه

عن الجريبات المبيضية الأخرى من نفس القطر. وفق مفهوم "النمو الجريبي المتميز أو المفضل"، فإن هذه الجريبات المختارة سابقاً تصبح جريبات مسيطرة طرأ تمايز على غلافها الداخلي بتأثير القيم المرتفعة لموجهات الأقناد قبل الإباضة خلال الدورة السابقة.

ب. الاختيار:

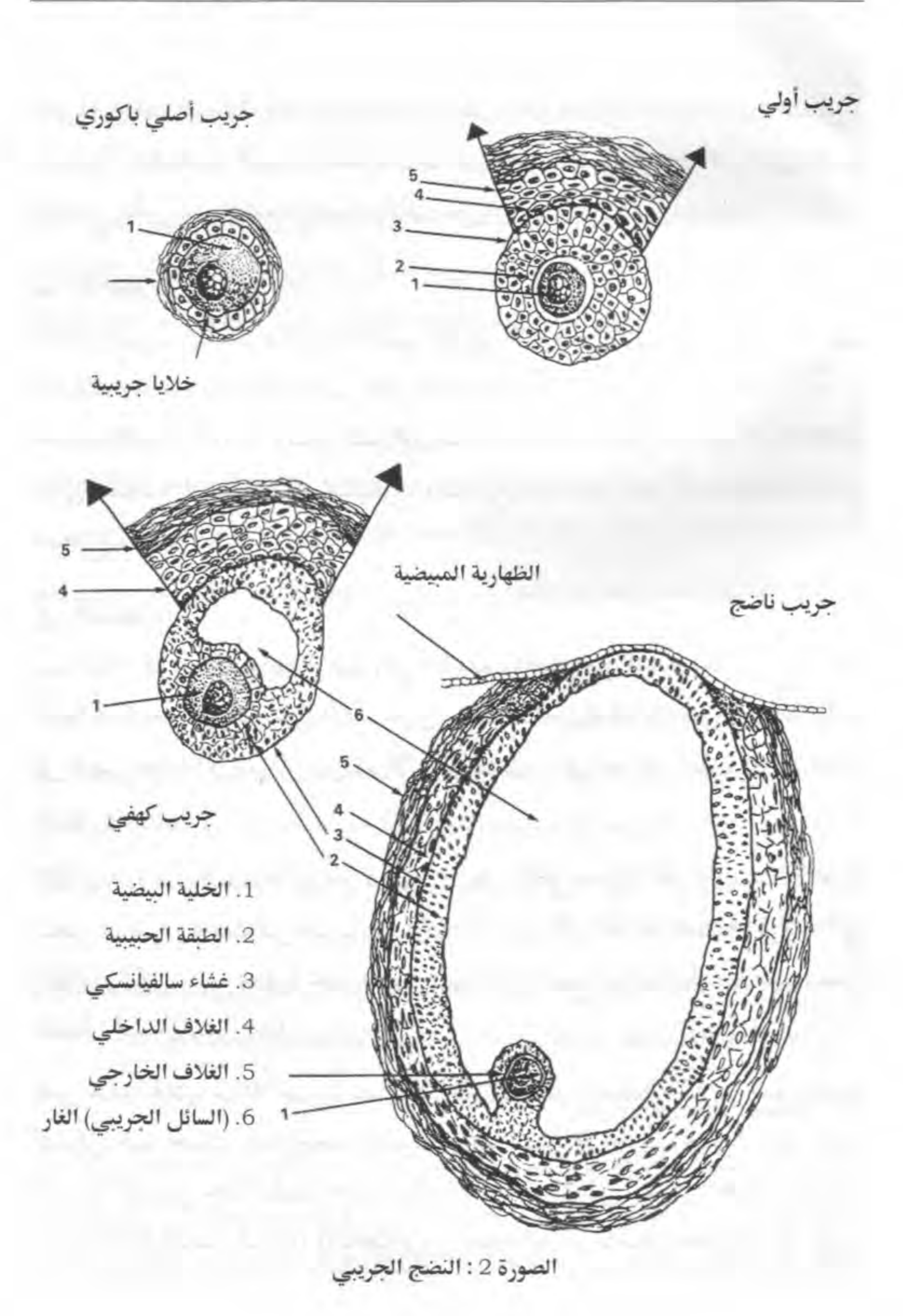
يُختار الجريب المسيطر منذ بداية الطور الجريبي (اليوم من 1 إلى 5)، يتراوح قطره بين 5.5 و8.2 ملم. ويزيد قطره على قطر الجريبات الأخرى التي تتضمن فعالية أروماتاز حساسة للهرمون FSH. وتتابع تطورها ببطء أكبر حيث يصبح الجريب الأول القادر على اصطناع الإستروجينات مسيطراً، ويتسارع نموه بفضل تأثير الإستروجينات على اصطناع مستقبلة FSH.

ج. السيطرة:

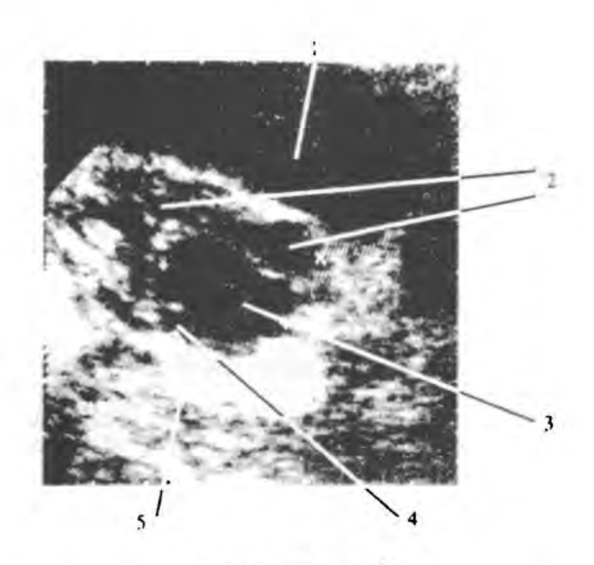
يبدأ هذا الجريب الذي يصل قطره إلى 13 ملم، اعتباراً من الوسط الجريبي، بممارسة سيطرته بكبحه تطور نمو الجريبات الأخرى. حيث تتناقص فعالية FSH في مستواها مؤدية إلى نقص فعالية الأروماتاز وتراكم الأندروجينات، وهي عوامل التطور نحو الانغلاق (الرتق atresia).

كما تمارس هذه السيطرة أيضاً في مستوى المبيض المقابل، حيث تخضع الجريبات المجندة لتطور مناظر. ويحدث نمو الجريبات بشكل أساسي على حساب الطبقة الجريبية التي تتكاثر بشكل سريع معطية مجموعة من السلاسل (تجمع خلايا) الخلوية التي تسمى الطبقة الحبيبية (الصورة 2).

تفرز هذه الخلايا سائلاً جريبياً يصب في بحيرات صغيرة تفصل الخلايا، ثم تتجمع لتشكل جيباً. حيث يزداد حجم الجيب تدريجياً ليصل إلى جريب جيبي: جيب مليء بالسائل الجريبي تحفه الطبقة الحبيبية والغلاف على التوالي، تشكل الخلية المنتشة (في مرحلة الخلية البيضية البدئية) في داخله بروزاً تصبح فيه غير متصلة بالجدار إلا عن طريق سويقة خلايا الطبقة الحبيبية.

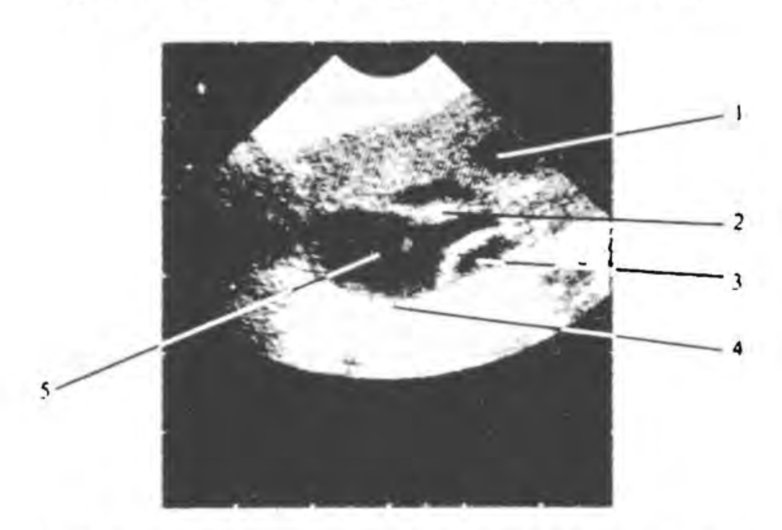


الصورة 2 : النضج الجريبي



أ) جريب قبل إباضي

1. مثانة 2. جريب صغير 3. جريب ناضج 4. دكمة مبيضية 5. مبيض



ب) جريب مباشرة قبل إباضي مع دكمة مبيضية وبداية انفصال الطبقة الحبيبية

1. جريب صغير 2. بداية انفصال الخلايا الحبيبية 3. ركام المبيضي

4. محيط داخلي مكشكش بشكل خفيف 5. جريب ناضج

الصورة 3 : جريب قبل إباضي

عند بلوغ هذا الجريب مرحلة النضج في وسط الدورة تقريباً، فإن هذا الجريب الذي يقيس بين 20-28 ملم يشكل بروزاً على سطح المبيض (الصورة 1-7). كما أنه مرئي بالإيكوغرافي الذي يبين حدوث تغيرات قبل الإباضة مباشرة كوجود تجمع ناتش أو تكشكش على سطح الخلايا الحبيبية (الصورة 3).

د. الإباضة: يتحطم الجريب الناضج بعد 37-40 ساعة من إفراغ LH قبل الإباضة، ويحرر الخلية البيضية المحاطة بخلايا التاج المشع، والتي تتابع مسيرها نحو فوهة البوق.

الخلية البيضية، المكبوحة منذ الطور داخل الرحمي في مرحلة الصيغة المضاعفة من الطور البدئي للانقسام المنصف الأول، تستأنف انقسامها المنصف، وتشكل كريتها القطبية الأولى قبل الإباضة بقليل تحت تأثير الإفراز المبيضي من LH. يتوقف الانقسام المنصف في الطور المتوسط من الانقسام المنصف الثاني المعادل، وينتهي هذا الانقسام بتكون الكرية القطبية الثانية بعد اختراق النطفة للبويضة.

هـ. الجسم الأصفر (الصورة 1-8): يخضع الجريب بعد الإباضة إلى تبدلات هامة، تستعمر الطبقة الجيبية غير الموعاة تقريباً من قبل الأوعية الدموية، تتضاعف خلاياها. وتتحول إلى الجسم اللوتيني.

كما تخضع خلايا الغلاف الداخلي لتطور موازٍ، ويصبح من الصعب تمييز الخلايا اللوتينية تبعاً لمنشئها. ويشكل المجموع الجسم الأصفر أو الغدة اللوتينية ذات الفعالية الغدية-الصماوية العالية.

تستمر إعادة الترتيب العصبية- الوعائية هذه لفترة 4-5 أيام، ولا يبلغ الجسم الأصفر قيمته الوظيفية الكاملة إلا في اليوم 5 أو 7 بعد الإباضة. وفي هذه الفترة يبدأ إفراز HCG الجنيني المصمم ليقوم بإطالة حياة الجسم الأصفر الدوري الطمثي ليصبح جسماً أصفرَ بروجسترونياً.

يثبط إفراز البروجسترون تطور الجريبات الأصلية في المبيض، ولهذا السبب فإن مكان تجنيد الجريبات للدورة التالية يصبح في المبيض المقابل.

إن فترة حياة الجسم الأصفر ثابتة بشكل ملحوظ، وهي 14 يوماً. في غياب الإلقاح يسبق انغماد الجسم الأصفر، الطمث مباشرة. حيث يصغر الجسم الأصفر تدريجياً ليصبح ندبة (الجسم الأبيض) تضيع في السداة Stroma، ولكنها تبقى البرهان الذي لا يمكن محوه على حدوث الإباضة.

من بين الـ 500 جريب التي تبدأ تطورها في بداية الدورة، فإن واحداً فقط، ونادراً ما يكون أكثر، هو الذي يخضع لهذه التغيرات الكاملة. وذلك هو الجريب المسيطر الذي اختير منذ بداية الدورة من بين الجريبات المجندة بتأثير FSH. أما الجريبات الأخرى فتنغلق بشكل مبكر أقل أو أكثر في تطورها قبل الإباضة، وتنتهي بأن تختفي في السداة المبيضية Stroma.

II. الوظيفة الغدية-الصماوية للمبيض:

تتجلى بإفراز 3 أنواع من الستيروئيدات الجنسية بنماذج مختلفة:

1. الإستروجينات:

ولاسيما الإستراديول و الإسترون اللذان يفرزان من قبل الغلاف الداخلي والطبقة الحبيبية (بسبب انقلاب الأندروجينات التي تفرز أيضاً من قبل الغلاف الداخلي) للجريب المسيطر، ثم من قبل الجسم الأصفر، وبالتالي فإنها تفرز أيضاً من قبل الأغلفة الداخلية لجميع الجريبات الأخرى التي تنغلق، وهذا ما يبين دورها الفيزيولوجي. كما أن إفراز LH يحكم إفراز الإستراديول، و يحدد شكله النبضي.

2. البروجسترون:

يفرز فقط من قبل الجسم الأصفر. ولا يظهر إلا في حال حدوث الإباضة، وبعد الإباضة. كما أن إفراز البروجسترون نبضي أيضاً تحت تأثير LH.

3. الأندروجينات:

تفرز من قبل المبيض، وبشكل أساسي من قبل السداة وخلايا Berger في سرة المبيض التي تشبه كثيراً خلايا ليديغ في الخصية.

وكتذكرة بسيطة لفيزيولوجية المبيض المعقدة، نركز بشكل أساسي على هاتين النقطتين:

أ. ليس للجريبات الـ 400 ألف الأصلية التي توجد عند البلوغ نفس المصير، تتم إباضة 400-500 فقط خلال الحياة الجنسية. تنغلق الجريبات الأخرى بعد فترة تطور مختلفة المدة، ولكن لها وظيفة فيزيولوجية رئيسية في أنها تفرز استروجينات خلال هذه الإباضة القصيرة.

ب. في حين أن المبيض يفرز كميات متغيرة من الإستروجينات اعتباراً من الغلاف الداخلي للجريبات وإنه لا يفرز بروجسترونات إلا في حال وجود وظيفة للجسم الأصفر أي وجود الإباضة.

تنظيم الدورة المبيضية:

إن كل الجريبات المبيضية تبدأ تطورها في كل دورة، وإن واحداً من بينها هو الذي يختار ليصل إلى جريب ناضج عند الإباضة وتشكل الجسم الأصفر وهذا ناجم عن تأثرات معقدة بين الأنظمة في المحور المهادي - النخامي (تنظيم عصبي-غدي صماوي)، و في داخل الحجر المبيضية المختلفة (تنظيم نظير غدي)، وفي داخل الخلايا نفسها (تنظيم غدي ذاتي).

I. المبيض:

يحدث التنظيم نظير الغدي في مستوى المبيض نفسه. تفرز السبيرنينات Cybernines أو الباراهرمونات ذات الطبيعة الستيروئيدية أو الببتيدية في المبيض، وتغير الاستجابة الجريبية بتأثير موجهات الأقناد.

يمارس التنظيم الغدي الذاتي في مستوى الخلية نفسها، حيث تغير مادة اصطناع مادة أخرى. إن لأغلب المواد المؤثرة قدرة على التنظيم النظير الغدي والغدي الذاتي معاً.

إن العمليات الرئيسية الخاضعة لهذا التنظيم المضاعف هي :

1. تثبيط اصطناع الإستروجينات:

يؤدي تثبيط فعالية الأروماتاز إلى تراكم الأندروجينات، وتطور الجريبات إلى الانغلاق. ويشارك في ذلك العديد من المواد: الأندروجينات، البروجسترونات، البرولاكتين، البروتينات المنظمة الجريبية (FRP)، المثبطين Inhibine، عوامل النمو الببتيدية (هرمون النمو، EGF .....). ولكن أكثرها أهمية هو FSH-RBI (مثبط الارتباط بمستقبل FSH)، وبشكل خاص في السائل الجريبي، وهو ببتيد يمنع تثبيت FSH على مستقبلات خلايا الطبقة الحبيبية. وهذا يؤدي إلى انخفاض فعالية FSH في مستوى خلايا الطبقة الحبيبية وانخفاض الانقسام المنصف وفعالية الأروماتاز، مما يؤدي إلى تراكم في الأندروجينات. فيتوقف نمو الجريب، ويتطور نحو الانغلاق.

2. نضج الخلية البيضية:

في الزجاج تبدأ الخلية البيضية مكبوحة الانقسام المنصف نضجها اعتباراً من تداخل إفراغ LH قبل الإباضة. و لقد أثبت وجود مادة مثبطة لنضج الخلية البيضية (OMI) في السائل الجريبي.

المهم أنه يتعارض إفراز LH قبل الإباضة مع التأثير المزدوج لـ OMI، حيث إنه يطلق عملية الانقسام المنصف ويحرض إنتاج البروجسترون.

3. تمزق الجدار الجريبي للبيضة:

إن انقطاع الجدار الجريبي هو عملية ميكانيكية يحرضها إفراغ LH قبل الإباضة ويتبعه بعد 8-10 ساعات تمزق المطرق الكولاجيني الجريبي.

خلافاً لـ FSH، فإن فعالية LH ليست مباشرة في مستوى الجريب. ويفسر زمن الكمون هذا بأن LH يحرر في مستوى الجدار الجريبي العديد من الوسائط، وبشكل أساسي البروستاغلاندينات PgE2 وPgF2 والريلاكسين الذي يزداد إفرازه بتأثير LH.

إن هذه الوسائط مسؤولة عن إفراز وتفعيل الإنزيمات الحالة للبروتينات في مستوى خلية الطبقة الحبيبية (البلازمينوجين، الكولاجيناز، البروتيوغليكاز، بيتا غلوكوروئيدات)، وهي المسؤولة عن التدرك التالي لذروة الجريب، ثم تمزقه.

4. تنظيم فترة حياة الجسم الأصفر:

ما زالت أسباب الثباتية الملحوظة للفترة الوظيفية للجسم الأصفر غير معروفة جيداً. حيث يتم تحريض الجسم الأصفر بواسطة إفراز LH بعد الإباضة، ويبدو أنه يوجد العديد من العوامل التي تتسابق لتعديل هذا التأثير:

آ. بعض العوامل الحالة للجسم الأصفر: الإستراديول، البروستاغلاندين F2-ألفا والأوسيتوسين التي تخفض إنتاج البروجسترون من الجسم الأصفر، ويحدث ذلك في الجسم الحي أفضل منه في المزارع الخلوية.

ب. مثبط تثبيت LH على مستقبله (LH-RBI): يمكن مقارنة هذه المادة بـ FSH-RBI. وهي تحصر تثبيت LH على مستقبلاته. وإن إفرازها أقل أهمية في لحظة الإباضة، ويزداد قوة في نهاية الطور اللوتيني في حال عدم حدوث تخصيب. كما تزال حساسية الجسم الأصفر تجاه LH، مما يؤدي إلى انخفاض إنتاج الإستروجين والبروجسترون، ثم لا يستجيب الجسم الأصفر للهرمون الملوتن الداخلي المنشأ، ويحدث الانحلال اللوتيني.

من الملاحظ أن الإعطاء المتكرر لـ LH أو HCG غير قادر على إطالة فترة حياة الجسم الأصفر لأكثر من أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع، في حال عدم انغراس الجنين. وهذا يشير إلى أن الثنائي (الجنين - بطانة الرحم) يتدخل على وظيفة الجسم الأصفر بشكل أكثر تعقيداً من الإفراز البسيط لـ HCG.

II. النخامى:

كما هي حالة أغلب الغدد الصم، تتداخل وظيفة المبيض مع النخامى الأمامية. و تفرز النخامى الأمامية من نفس الخلايا هرمونات بروتينية - سكرية ذات قطبية قندية. وهما

موجهات الأقناد أو محرضات الأقناد المتماثلان في كلا الجنسين، لأن النخامى لا جنسية:

1. FSH (الهرمون المحرض للجريبات):

هو تحت تأثير تطور الجريبات المبيضية، وذلك بتواسط مستقبلات نوعية لـ FSH في خلايا الطبقة الحبيبية.

2. LH (الهرمون الملوتن):

يعتمد بشكل أساسي على إفرازالستيروئيدات المبيضية بتواسط مستقبلات نوعية تتوضع في مستوى خلايا الغلاف الداخلي و الطبقة الحبيبية و الجسم الأصفر و يبدو أن مستقبلات LH في الطبقة الحبيبية خاضعة لتأثير FSH.

يتألف الهرمونان من تحت وحدتين مختلفتين ألفا وبيتا، ويتألف كل منهما من تتالي عديد الببتيدات يحمل سلسلة أو عدة سلاسل عديدة السكاريدات. إن تحت الوحدة ألفا مشتركة بين الهرمونات السكرية- بروتينية في الجنس الواحد (بما في ذلك TSH وHCG)، في حين أن تتاليات الأحماض الأمينية لتحت الوحدة بيتا نوعية لكل هرمون. يؤثر هذان الهرمونان بشكل مستمر متآزرين، ولاسيما في وسط الدورة الطمثية، حيث تعتبر قمتها الإفرازية مسؤولة عن الإباضة. وخارج هذه الذروة، فإن إفراز موجهات الأقناد يبقى منخفضاً نسبياً.

يحرض إفراز LH، كما هي حالة FSH، ويعدل بواسطة ديكاببتيد مهادي، وهو LH-RH (الهرمون المطلق لـ LH). و إن قيمه البلازمية القاعدية ليست ناتجة عن الإفراز المستمر لـ LH-RH في الأوعية الشعرية المهادية - النخامية ولكن عن الإفراز النبضي بفواصل منتظمة، يعدل تواتر موجة النبضات بواسطة الستيروئيدات القندية.

كما تفرز النخامى الأمامية هرموناً ثالثاً موجهاً للأقناد، البرولاكتين، ولكننا لن نتطرق إليه في هذه الدراسة، لأن دوره الفيزيولوجي غير معروف بدقة لدى المرأة خارج الحمل والإرضاع.

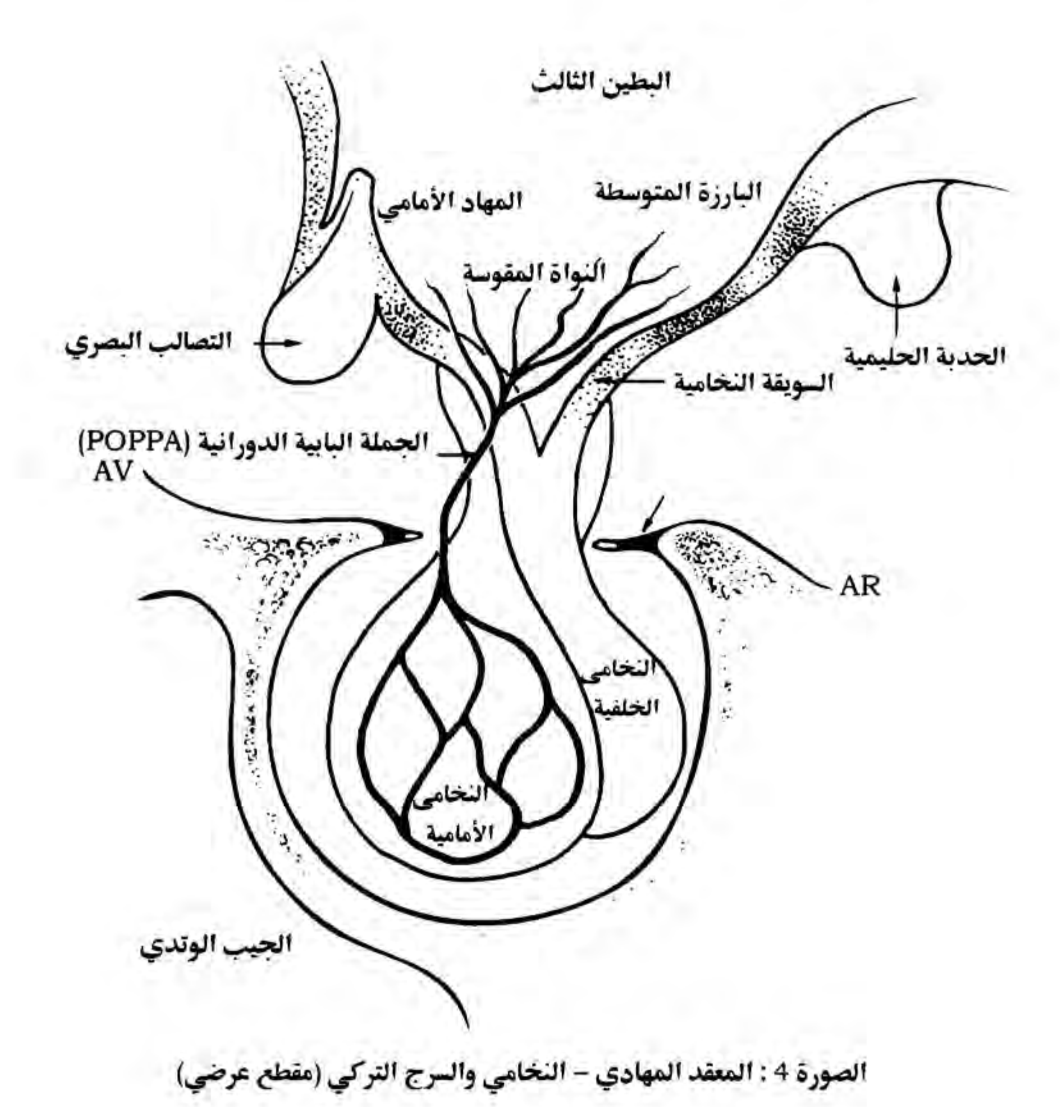
III. المهاد أو الوطاء:

تسيطر هذه المنطقة الصغيرة في مستوى جدار البطين الثالث على النظام الغدي الصماوي. حيث ينظم المهاد (الذي يتلقى بشكل دائم معلومات كيميائية و أوامر عصبية) الدورة الطمثية، وذلك بتواسط الإفرازات النخامية التي تعدلها. هنا يتعلق الأمر بمعقد مهادي- نخامي حقيقي (الصورة 4).

يحتوي المهاد على عصبونات متجمعة في "نوى" وتتمتع بخاصية الإفراز العصبي حيث تطلق إفرازات بشكل حبيبات تهاجر على طول المحور حتى النهايات العصبية على فرع من النظام البوابي، وهي شبكة وعائية تربط المهاد والنخامى الأمامية. وبالتالي يصل الإفراز العصبي المصبوب في هذا الطريق الدوراني الخاص إلى الخلايا النخامية المسؤولة عن المحرض الموافق، وينظم الإفراز بالنسبة للجهاز التناسلي. يوجد مفرز عصبي (R.F العامل المطلق أو R.H الهرمون المطلق) وحيد قادر على تحريض الإطلاق النخامي لـ LH وFSH. وهو حتى هذه الساعة RF الوحيد ذو القطبية القندية المفردة والمحضر صنعياً L.H-R.H (أو GnRH) والذي يسمى أيضاً gonadorèline.

إن LH-RH ديكابيتيد ذو بنية مشتركة في جميع ويصطنع من سلف يتألف من 92 حمضاً أمينياً من قبل عصبونات ذات فعالية إفرازية، وتتوضع بشكل أساسي في الحيز فوق البصري من المهاد الأمامية والمتوسطة-القاعدية (الصورة 4). ويعتمد الديكابيتيد هذا على إفراز FSH وLH، حيث تحدد نسبة إفراز FSH\LH بواسطة تغير تواتر نبضية إفراز LH-RH. عندما ينخفض تواترها، تنخفض نسبة إفراز FSH\LH الجائل.

يؤثر LH-RH في مستوى الخلايا الموجهة الأقناد بتواسط البروتينات الغشائية والمسماة مستقبلات LH-RH. يحدث في آلية التأثير تدخّل لنقل الكالسيوم داخل الخلوي وانفتاح القنوات الكلسية. يحرض ارتباط LH-RH بهذه المستقبلات انفتاح القنوات الكلسية داخل الخلوية في الخلية الموجهة للأقناد، وتفعيل تحت وحدات موجهات الأقناد.



الصورة 4 : المعقد المهادي - النخامي والسرج التركي (مقطع عرضي)

إن الصفة النبضية لإفراز LH-RH ضرورية لحدوث استجابة نخامية طبيعية. ويؤدي إعطاء LH-RH المستمر إلى توقف وظيفة النظام بحصر القنوات الكلسية، ثم إلى نقص عدد المستقبلات حيث يفترض الإفراز النوبي لـ LH-RH وجود إفراغ متزامن لعصبونات LH-RH يطلقه ناظم الخطى أو هزاز (مولد نبضات) يبدو أن هاتين البنيتين تتوضعان في المهاد القاعدية النخامية في النواة المقوسة.

تتداخل العديد من المعلومات الواردة من الجهاز العصبي. وتتدخل على النهايات الشبكة البوابية الدورانية للعصبونات المفرزة-العصبية. حيث إن للمعلومات التي تنقلها العصبونات الحساسة للستيروئيدات، ولاسيما المتوضعة في الحيز قبل البصري للنخامى الأمامية، تأثيرات هامة مميزة.

كما تلعب الأمينات حيوية المنشأ دوراً أساسياً. و كذلك فإن ناظم الخطى النبضي حساس للستيروئيدات الجائلة ولاسيما الإستروجينات والبروجسترونات.

إن المعلومات عن آلية تنظيم المهاد معروفة بشكل سيئ، ويبدو أنه في هذا المستوى تتحدد دورية الحياة التناسلية الأنثوية، وببساطة فإنه يتحكم بهذا التنظيم نمطان من الظواهر.

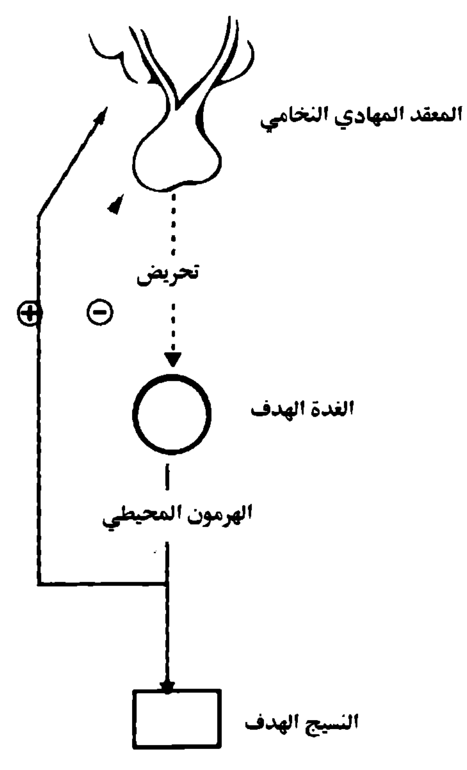
1. **ظاهرة التلقيم الراجع** وذلك بشكل عام في مجال الغدد الصم:

تعدل قيمة هرمون قيمة المحرض النخامي المسؤول عن إفراز هذا الهرمون بشكل معاكس. لنقل بأن الكميات الجائلة الهامة من الستيروئيدات الجنسية (الإستروجينات أو الأندروجينات أو البروجسترونات) تكبح إفراز موجهات الأقناد في حين أن غياب الإستروجينات من الدوران يؤدي إلى فرط إنتاج المحرضات. في الحقيقة، إن هذه الروابط أكثر تعقيداً، لأن تنظيمات FSH وLH مختلفة جزئياً (الصورة 5).

❖ تنظيم قيمة LH بواسطة الستيروئيدات الجائلة:

ينقص البروجسترون تواتر نبضات LH، ويزيد حدتها. ويصل إلى حد إنقاص قيمة LH البلازمي. ويبدو أنه للتواتر من جهة والحدة من جهة أخرى تنظيماً منفصلاً في المستوى النخامي والمهادي.

يؤثر الإستراديول على إفراز موجهات الأقناد بواسطة تأثيره على إفراز LH-RH وتعديله للحساسية النخامية تجاه الديكابيتيد.



الصورة 5 : التلقيم الراجع

❖ كما تعدل قيمة FSH بواسطة المثبطين Inhibine الذي يفرز من الخلايا الحبيبية :

يؤثر المثبطين في مستوى الخلية النخامية الموجهة للأقناد، وهو لا يعدل إفراز المحرضات النخامية الأخرى، حيث يتثبت على المستقبلات النوعية والمختلفة عن مستقبلات LH-RH، ويؤدي خلال 6 ساعات إلى حدوث نقص هام في RNA المرمز لاصطناع تحت الوحدة بيتا في FSH.

تحدث تغيرات دورية في محتوى السائل الجريبي من المثبطين Inhibine، حيث توجد تغيرات دورية في قيمة المثبطين الجائل، حيث نلاحظ خلال الفترة الجريبية زيادة تدريجية في إفراز المثبطين حتى الفترة قبل الإباضة، حيث تتشكل القمة الأولى للمثبطين وبعد انخفاض بعد إباضي تبدي القيمة البلازمية للمثبطين. ذروة ثانية في الطور اللوتيني

المتوسط وتتناقص في الفترة بعد الطمثية، وبالتالي فإن بروفيله قريب جداً من منحني القيمة البلازمية للإستراديول.

2. تأثير الجهاز العصبي المركزي:

تتصل المهاد عملياً مع جميع الأنظمة العصبية التي تتلقى معلومات منها. وقد بدأنا بصعوبة باستشراف دور بعض العوامل (الدوبامين، البروستاغلاندين، إندروفين) في تنظيم وظيفة التناسل. وكما هو الحال عند الحيوان، يحتمل وجود ألياف عصبية آتية من مناطق متعددة في الجهاز العصبي، وتصل إلى مستوى النهايات للعصبونات المفرزة عصبياً على أوعية الجملة البابية الحاملة. كما أن هذه الألياف، ذات التوسط الكيميائي التقليدي بواسطة الأمينات الحيوية المنشأ (السيروتونين، الأستيل كولين، النورأدرينالين) قادرة على التحكم ليس فقط بالإفراز بل أيضاً بانصباب RF في نظام الجملة البابية الناقلة. و ترتبط كمية LH-RH المتحررة في الأوعية بمستوى انقلاب النور إبينيفرين في المهاد الأمامي.

للدوبامين والسيروتونين دور مثبط بشكل أساسي. و تلعب ستروئيدات أخرى مثل حمض أمينوبوتيريك (GABA) أو إندورفينات أو VIP (البولي ببتيد المعوي الفعال وعائياً) دوراً في فعالية GnRH النبضية. إن دور الشدة والاضطرابات السلوكية والأمراض النفسية والمعالجات النفسية معروف. وهي قادرة على تعديل "من الأعلى إلى الأسفل" كل الفيزيولوجية التناسلية الأنثوية.

مسيرة الدورة الطمثية:

يجب فهم البنية العصبية-الغدية الصماوية التي تتحكم بدورة 28 يوماً لدى المرأة. ولهذا النموذج 3 مكونات رئيسية. النواة المقوسة في الوطاء وموجهات الأقناد والمبيض. إن النواة المقوسة هي العنصر المركزي في جهاز التحكم. وتقوم فعاليتها الأساسية على إصدار إشارة كل 1-2 ساعة لدى المرأة، وتؤدي إلى إفراغ كمية من LH-RH في الدوران النخامي.

تستجيب الخلايا موجهة الأقناد في النخامى لهذا الإفراز بواسطة نبضة LH وFSH. تستجيب الجريبات المبيضية غير الناضجة لهذا التحريض الموجه للأقناد بأن يزداد طولها وإفرازها لكميات متزايدة من الإستراديول الذي يصل إلى قمة إفرازية في منتصف الدورة، تستمر هذه العملية 14 يوماً.

يتم التحكم بأهمية الاستجابة النخامية لكل نبضة LH-RH بواسطة الإستراديول الذي يؤثر مباشرة على الخلايا النخامية الموجهة للأقناد. عندما يكون معدل الإستراديول منخفضاً فإن تأثير التلقيم الراجع سلبي. بالعكس عندما يتجاوز الإستراديول عتبة تقدر بحوالي 200 بيكو غرام/مل خلال عدة أيام على الأقل، يتوقف التلقيم الراجع السلبي، ويصبح تأثير الإستراديول مسهلاً، ويحرض الإفراغ قبل-الإباضي لموجهات الأقناد، دون أن تكون زيادة إفراز LH-RH المهادية ضرورية.

يستجيب جريب De graaf بسرعة لذروة موجهات الأقناد بنضجه، ثم الإفراز الشديد للإستراديول، ثم الانفصال الجريبي، ثم الإباضة، ثم تشكل الجسم الأصفر وإفراز البروجسترون. وعلى الرغم من الإفراز المستمر لموجهات الأقناد في الطور اللوتيني للدورة، يثبط التطور الجريبي الإضافي بوجود البروجسترون. تقدر فترة الحياة الوظيفية للجسم الأصفر بحوالي 14 يوماً و عندما يختفي إفراز البروجسترون بعد الانحلال اللوتيني، يمكن اختيار جريب آخر. وتبدأ دورة جديدة.

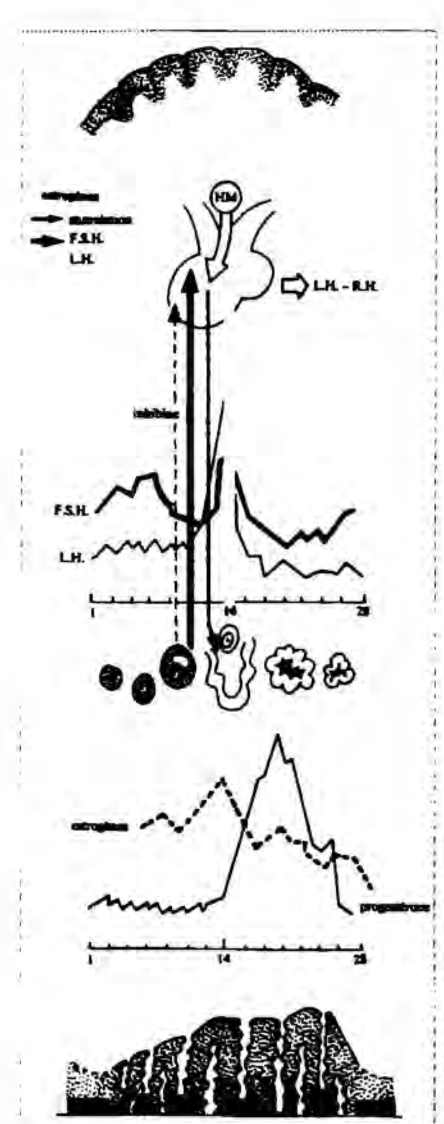
يبدو أن المبيض يسيطر على الحوادث المختلفة للدورة الطمثية، التي تمثل فترتها الوسطية 28 يوماً، التي هي مجموع مدد التطور الجريبي وحياة الجسم الأصفر.

تسمح الظاهرة الأساسية التي تشكل الإباضة بتقسيم هذه الدورة إلى ثلاثة أطوار اعتماداً على ثنائية هرمونات بطانة الرحم:

1. في الطور قبل الإباضي: تحدد الإستروجينات تكاثر المخاطية الرحمية التي تزداد ثخانتها بانتظام (الصورة 6).

الصورة 6: المرحلة قبل الإباضية

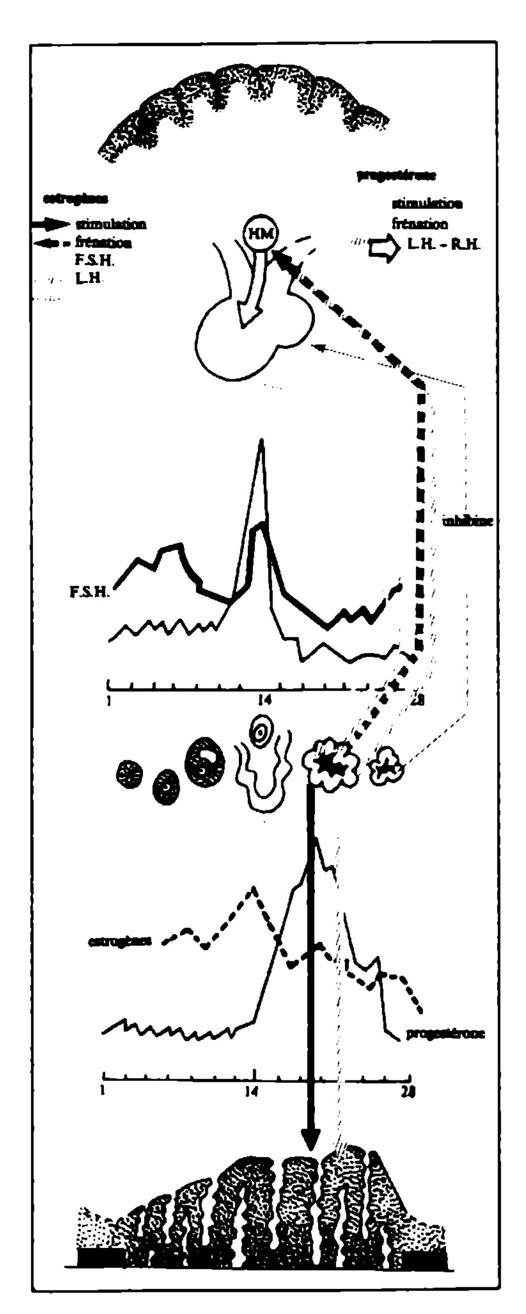
من التأثيرات المحيطية للاستروجينات التأثير المنمي الموضعي للمبيض كما تؤثر في عودة التلقيم الراجع للإفراز LH و FSH



الصورة 7: الإباضة

من المسلم به أن دورة إفراز الاستروجينات قبل الإباضة لها الدور الأكبر في إطلاق إفراغ موجهات القند الإباضية

2. في التمزق الجريبي: والتغيرات التي ترافقه في الفترة التي تنقص فيها الفعاليات الإفرازية للجريب، يحدث انخفاض حساس لقيم الإستروجينات (الصورة 7).



الصورة 8 : المرحلة بعد الإباضية

نلاحظ أنه للموجهات القند (خاصة LH) لها الدور والسطوة على حياة الجسم الأصفر على الأقل في الأسبوع الأول بعد الإباضة

3. في الطور بعد الإباضي : يفرز الجسم الأصفر المتشكل إستروجينات يطرأ ازدياد على قيمها، وكذلك يفرز البروجسترون الذي يبدأ بالظهور. يغير هذا التآزر الإسترو-بروجستروني بطانة الرحم بشكل محدد. توقف التكاثر وزيادة الثخانة، اختفاء الانقسامات المنصفة، ظهور الحوادث الإفرازية في مستوى الغدد، والتغيرات السدوية الخاصة التي تشتد مع الوقت (الصورة 8).

إن مصير بطانة الرحم يرتبط بمصير البويضة الصادرة سابقاً، وهنا يوجد احتمالان:

- في حال تخصيب البويضة وانغراسها: حوالي اليوم 23 (من دورة منتظمة 28 يوماً) تفرز أرومتها الغازية الأصلية HCG (موجه الأقناد المشيمي البشري، ذو التأثير البيولوجي المشابه لتأثير LH)، حيث يؤثر هذا الهرمون المشيمي (الذي يعتمد اختبار الحمل على كشفه) على الجسم الأصفر، ويجعله يفرز كميات متزايدة من الإستروجينات و البروجسترونات التي ترتفع قيمها تدريجياً. وتثبت البطانة الرحمية المصنعة بمكانها بفضل ارتفاع قيم هذه الهرمونات بانتظام. إن دور الجسم الأصفر أساسي حتى الشهر الثاني من الحمل، حيث تصبح المشيمة قادرة على أخذ دورها بواسطة إفرازاتها الستيروئيدية الخاصة.

- في حال عدم حدوث انغراس البويضة : ينغمد الجسم الأصفر بعد فترة حياة 12-14 يوماً. ويؤدي إلى انخفاض حاد فجائي في قيم الإستروجينات والبروجسترونات. يسبب استنزاف هذين الهرمونين في مستوى بطانة الرحم ظواهر ركود وضمور وعائي وتنخر ونزف. يعتقد أن انخفاض الإستروجينات مسؤول بشكل خاص عن ارتشاف وذمة السداة وزوالها، في حين يسبب استنزاف البروجسترون انغماد الغدد. ولا يستمر النزف الطمثي إلا عدة أيام. ويتوقف عفوياً بفضل العديد من العوامل:

  * تتقشر بطانة الرحم (التي حضرت بواسطة تأثير إسترو-بروجستروني) بسرعة. وعندما يختفي سطحها كاشفاً الشرينات وقاع الأنابيب الغدية في المنطقة القاعدية لبطانة الرحم، يتوقف النزف.

* إن الدم الجائل في المخاطية الرحمية غير قابل للتخثر بسبب وجود إنزيمات حالة لليفين Fibrinolytic تنتج موضعياً. لكن بعد تنخر و تقشر المخاطية تزول هذه الإنزيمات، و يعود التخثر للدم.

* أخيراً، أثناء الطمث تبدأ دورة جديدة. و تبدأ قيم الإستروجينات المفرزة بالازدياد من قبل الأغلفة الداخلية للجريبات الجديدة التي تبدأ تطورها. تبدأ بطانة الرحم بالتكاثر اعتباراً من طبقتها القاعدية التي لا تساهم في التغيرات الطمثية - الدورية. تبدأ إعادة التظهرن (بناء الظهارية) أثناء الطمث على الأرضيات المتوسفة.

المنحني الحراري

إن إنجاز وتفسير منحني الحرارة لعمل هام. ومن غير المفيد محاولة دراسة و معالجة أغلب المشكلات الغدية الصماوية في أمراض النساء بغيابه. وهو الفحص المتمم الوحيد الضروري دائماً، وهو مجاني وفي متناول الجميع. وهذا ما يفسر أهميته النسبية في عصر تقدمت فيه التقنية كثيراً. ومن السهل أن نثبت لماذا أن هذا التقويم هو الأكثر أهمية، بشرط إنجاز وتفسير المنحني الحراري بشكل صحيح.

يوجد عائقان للمنحني الحراري:

صعوبة الحصول عليه من المريضات من جهة، وصعوبة قراءة المنحنيات من جهة أخرى. بينت التجربة أنه يمكن تخطي العائق الأول بسهولة شرط أن يكون الطبيب مقنعاً بفائدة المنحني الحراري، وأن يشرح للمريضة المعطيات التي ينتظرها من المنحني. ويختفي العائق الثاني عند إنجاز وتفسير المنحني بشكل صحيح.

إنجاز المنحني الحراري:

من أجل مقارنتها بين يوم وآخر، يجب أخذ الحرارة القاعدية في الشروط المحددة الدقيقة:

1. دائماً مع نفس مقياس الحرارة.
2. دائماً بنفس الطريقة، الطريق نفسه بدون أهمية (شرجي أو فرجي أو فموي أو بطني)، لأن الأمر يتعلق بقياس مقارن.

3. صباحاً، عند الاستيقاظ وقبل القيام بأي فعالية. ليس لساعة القياس وتغيراتها من يوم إلى آخر أي أهمية، إلا أن الحرارة تؤخذ بشكل فعال عند الاستيقاظ النهائي.

عند قياسها كل صباح حتى أثناء الدورات الطمثية عند الاستيقاظ، فإنه يجب تسجيل الحرارة على ورقة خاصة.

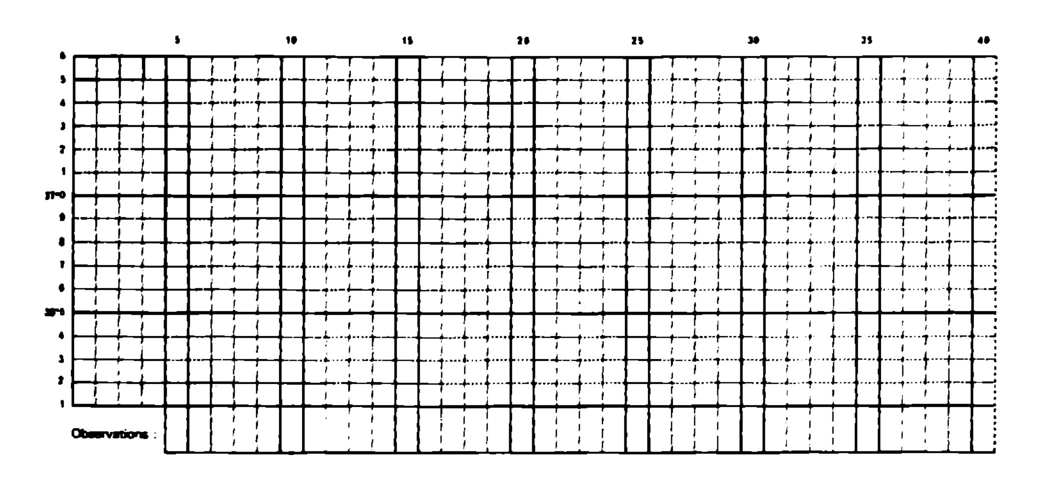
من الضروري الكتابة على ورقة ذات صيغة كافية مع مقياس مقروء بين 36 و37 درجة مئوية تظهر عليه التغيرات الحرارية بوضوح، وبالتالي يمكن مشاهدة الإشارات الهامة الأخرى.

اسم العائلة:

الاسم الأول:

تاريخ اليوم الأول للدروة الشهرية:

(يوم - شهر - سنة)



الصورة 9: مثال على ورقة إنشاء المنحنى الحراري

تفسير المنحني الحراري:

يؤدي الأخذ الصحيح للحرارة القاعدية ونقلها إلى ورقة مقروءة بشكل واضح إلى التغلب على أغلب صعوبات تفسير المنحني الحراري.

خلال دورة طمثية عادية:

نلاحظ في الأيام التي تلي الدورة الطمثية أن الحرارة القاعدية تستمر حول 36.5 في لحظة معينة بدقة لعدة أيام، ويشاهد زيادة الحرارة بمقدار 3-4 أعشار الدرجة، وهذا الانزياح الحراري بعد إباضي، ويحرضه تأثير الإبينيفرين على المركز المهادي المنظم للحرارة، حيث يتغير استقلاب الإبينيفرين بتأثير البروجسترون اللوتيني. واعتباراً من ذلك يتم الحفاظ على الحرارة في مستوى أكثر ارتفاعاً (الهضبة الحرارية) لمدة 12-19 يوماً. وتنخفض ليلة الدورة الطمثية أو يوم الدورات الطمثية، كما نلاحظ أيضاً خلال الدورة المبيضية الطبيعية.

- أن الحرارة لا تحافظ على نفسها في نفس المستوى من يوم إلى آخر خلال الدورة الطمثية. و إن التغير الحراري الوحيد الهام هو الهضبة الحرارية التي تستمر لعدة أيام.
- لا يمكن توقع الإباضة بواسطة المنحني الحراري إلا عندما ترتفع الحرارة بعد الإباضة فقط.
- تميز الإباضة نظرياً على أنها النقطة المنخفضة الأخيرة، مهما كان مسير الانزياح الحراري.
- تحدث تغيرات طول الدورة الطمثية على حساب الطور قبل الإباضي فقط. حال حدوث الإباضة، يبدأ الطمث بالظهور خلال الأيام 12-14 التالية، مهما كان طول الدورة الطمثية.
- لا توجد درجة تعتبر "طبيعية" للحرارة. لكل مريضة حرارتها القاعدية. ولا يعتمد المستوى الذي تصله الحرارة خلال طور بعد الإباضة إلا على مستوى حرارة الطور قبل الإباضي.

- إن أمر توضع الهضبة الحرارية بعد الإباضية عند الدرجة 37 أو أعلى من ذلك ليس ثابتاً، ولا يسمح بالحكم على طبيعة الدورة الطمثية .
- إن المظهر ثنائي الطور للمنحني الحراري هو الذي اعتباره فقط، ليس لمستويات الحرارة المتتالية قبل وبعد الإباضة أي أهمية خاصة.

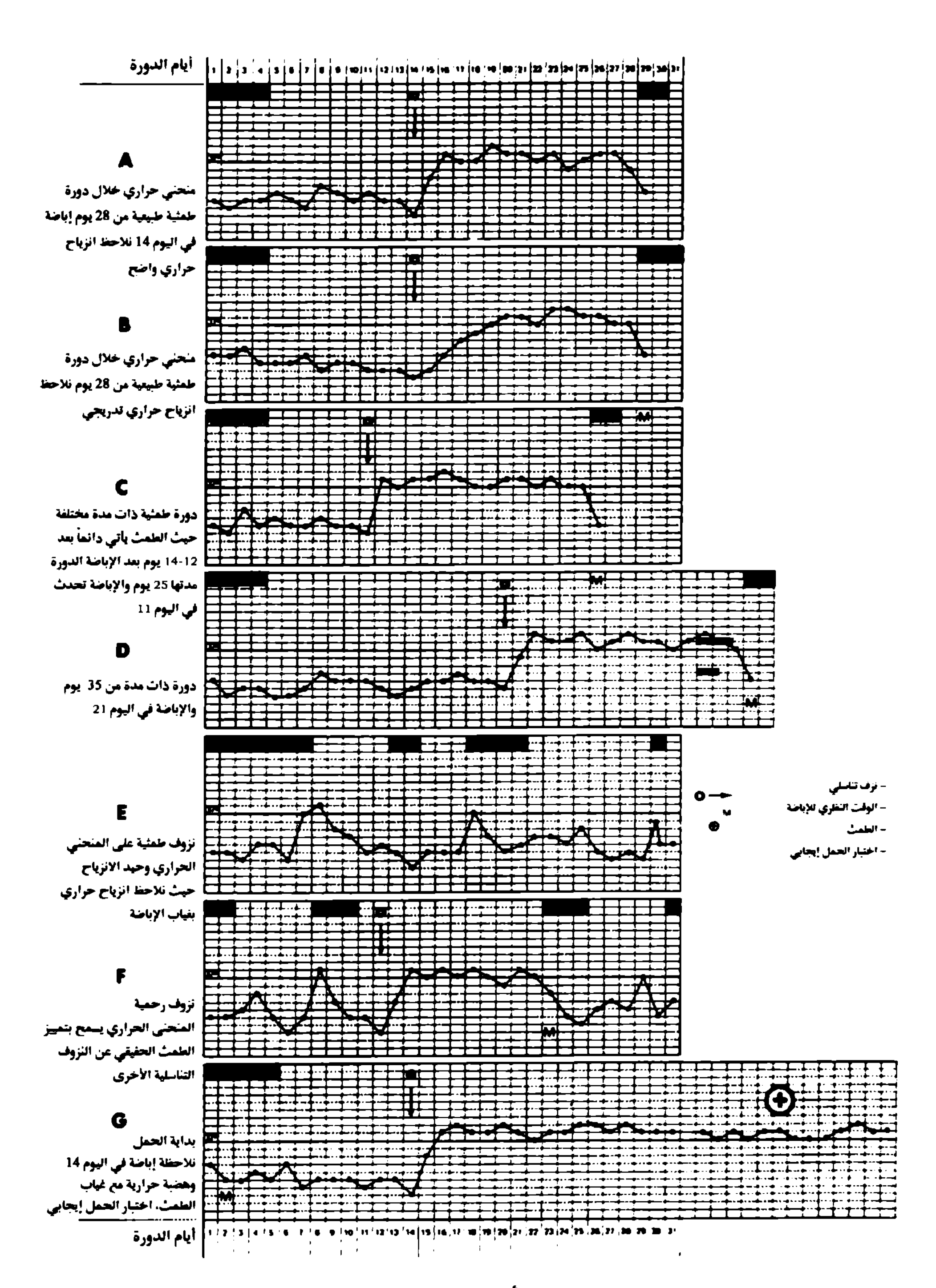
سريرياً:

للمنحني الحراري أهمية كبيرة في جميع أمراض النساء الوظيفية (الصورة 10).

1. حيث يظهر المنحني الحراري مسيرة الدورة الطمثية، ويميز بعض الظواهر المرضية للدورة الطمثية (نز مخاطي، آلام حوضية طمثية).
2. يسمح بتحديد التاريخ الدقيق ضمن الدورة الطمثية الذي فيه يمكن إجراء بعض الاستقصاءات مثل اختبار بعد الجماع في الفترة قبل الإباضة مباشرة، خزع بطانة الرحم في اليوم 6-7 من الهضبة الحرارية، كما توجد استقصاءات أخرى لا تجرى إلا اعتماداً على رقم يوم الدورة الذي نحن فيه.
3. يميز اضطرابات الدورة الطمثية. ويسمح بتمييز، في نطاق النزف التناسلي الفوضوي، الدورات الحقيقية (نزف مسبوق بهضبة حرارية أقل أو أكثر وضوحاً) عن النزف الرحمي (نزف تناسلي على منحني حراري أحادي الطور).
4. يسمح بتحديد فترة الخصوبة الأنثوية التي تكون بشكل رئيسي بين اليوم الثالث الذي يسبق الانزياح الحراري واليوم الأول من هذا الانزياح.
5. يسمح بتوقع الحمل البادئ عندما يحدث تأخر الطمث بعد انزياح حراري يحدث في التاريخ الاعتيادي تتبعه هضبة حرارية تتطاول لفترة 16 يوماً.

عند إجرائه بشكل صحيح فإن المنحني الحراري نادراً ما يكون معيباً، ولكن قد يحدث ذلك

- في التناذر الليفي المتعدد، الذي يجب الإشارة إليه بحذر.
- لدى النساء اللواتي يعملن ليلاً.



الصورة 10: بعض الأمثلة على المنحنيات الحرارية

- خلال إعطاء المركبات الهرمونية. تخفض جرعة كبيرة من الإستروجينات الحرارة القاعدية. بالمقابل، يؤدي إعطاء جميع البروجسترونات القابلة للحقن أو عن طريق الفم (باستثناء Retroprogesterone) وكذلك الإسترو-بروجسترونات، لأسباب واضحة، إلى ارتفاع الحرارة. و بالتالي من غير المفيد مراقبة المنحني الحراري في حال المعالجة بهذه المركبات.

في علم أمراض النساء الهرموني، من غير الممكن تثبيت أغلب الاستقصاءات، ولا تمييز أغلب الظواهر الإمراضية دون التعرف بدقة على جريان الدورة الطمثية. عند إنجاز المنحني الحراري بشكل صحيح فإنه سهل التفسير، ويُظهر المنحني الحراري الدورات بأقل تكلفة. وبالتالي من غير الممكن حل مشكلات أمراض النساء الوظيفية بسهولة من دونه.

الباب الثاني

الهرمونات في المعالجة

ليس في الطب بشكل أساسي إلا 3 أنواع من المواد الهرمونية من أجل معالجة الاضطرابات النسائية-الغدية الصماوية. الإستروجينات والهرمونات البروجسترونية ومحرضات الإباضة. ولذلك فإن هذا النمط من المعالجة سهل وفعال دائماً شرط أن يكون العلاج مفهوماً جيداً.

من المفيد التفصيل في هذه الإمكانيات العلاجية من أجل تأكيد استطباباتها، سنقوم بتحديد المخططات العلاجية والجرعات، وسنقوم بتذكرة بالدور الفيزيولوجي للهرمونات داخلية المنشأ، لأن للمواد المعطاة دوراً في الاستعاضة والتعديل وقد يتجاوز ذلك بعض الحالات الخاصة. وسنتطرق إلى مركبات أخرى صنعية أقل استعمالاً (مضادات الهرمونات، المماثلات، الشادات والضادات) خلال دراسة استطبابها.

التأثير الهرموني

الهرمون هو مادة تفرز بشكل عام من غدة صماء، تحمل رسالة إلى عضو أو نسيج يحمل مستقبلات لهذا الهرمون، ويمكن أن يكون غدة صماوية أخرى. ويسبب تأثيراً نوعياً: وهو التأثير الهرموني.

يصل الهرمون إلى نسيجه الهدف عادة بواسطة الدوران الدموي بشكله الحر أو المرتبط بالبروتينات، بشكل نوعي أو غير نوعي. وبعد التآثر مع مستقبله، يطرح الهرمون المستقلب كلياً أو جزئياً من العضوية بالطريق الكلوي أو الكبدي. ويمكن أن يكون لهذه المستقبلات دور هرموني في العضوية. وأخيراً، يشارك الهرمون الجائل في تنظيم إفرازه الخاص عن طريق التلقيم الراجع.

يوجد العديد من الطرق لتعديل التأثير الهرموني:

1. **حصر إفراز الهرمون:** يمكن إجراء ذلك بطريقتين:

- بوضع الغدة في حالة راحة بآلية التلقيم الراجع السلبي: كبح إفراز الأندروجينات الكظرية بوصف كورتيكوئيد على سبيل المثال.
- زيادة الاستقلاب داخل الخلوي للهرمون، أو كبح الإنزيمات التي تترأس تصنيعه؛ على سبيل المثال، كبح اصطناع التستوسترون بواسطة السبيرونولاكتون.

2. زيادة ارتباط الهرمون مع بروتينه الناقل: إن الجزيئة الحرة من الهرمون هي الوحيدة الفعالة بيولوجياً. على سبيل المثال يزيد الثيروكسين أو الإستروجينات ارتباط التستوسترون مع بروتينه الناقل.

3. تسريع تصفية الهرمون من العضوية: وهو تأثير السبيرونولاكتون على التستوسترون.

4. تعديل ارتباط الهرمون مع مستقبله: زيادة (شاد هرموني) أو تثبيطاً (ضادات هرمونية أو مضادات هرمونية).

من أجل التعرف على مضاد هرموني، لا بد من إجراء **3** أنماط من الدراسات:

آ. تحديد ألفة المضاد الهرموني لمستقبل الهرمون وألفته النسبية: ترتبط الشادات agoniste بسرعة وتنفصل ببطء، في حين أن الضادات antagoniste لها ثابت تفارق أسرع، حيث لا تشغل المستقبل إلا لوقت قصير.

ب. فعاليته البيولوجية المضادة للهرمون والمختبرة بوجود الهرمون نفسه.

ج. غياب الفعالية البيولوجية الشادة: دراسة التأثير الهرموني في غياب الهرمون الموافق.

خصصنا الفقرات التالية لنمط التأثير الأخير، مما يسمح بفهم التأثيرات الهرمونية المتناقضة:

1. التأثير المضاد للإستروجين لبعض الإستروجينات على سبيل المثال، أو قدرة شاد هرموني على تثبيط إفراز الهرمون الموافق.
2. يبدي الجهاز التناسلي تنوعاً كبيراً في أنظمة الهرمونات-المستقبلات بدءاً من الإفراز العصبي المهادي، حتى الستيروئيدات المبيضية (الإستروجينات، الأندروجينات، البروجسترون) مروراً بالإفراز النخامي للهرمونات البروتينية (موجهات الأقناد FSH، وLH، وHCG، والبرولاكتين).

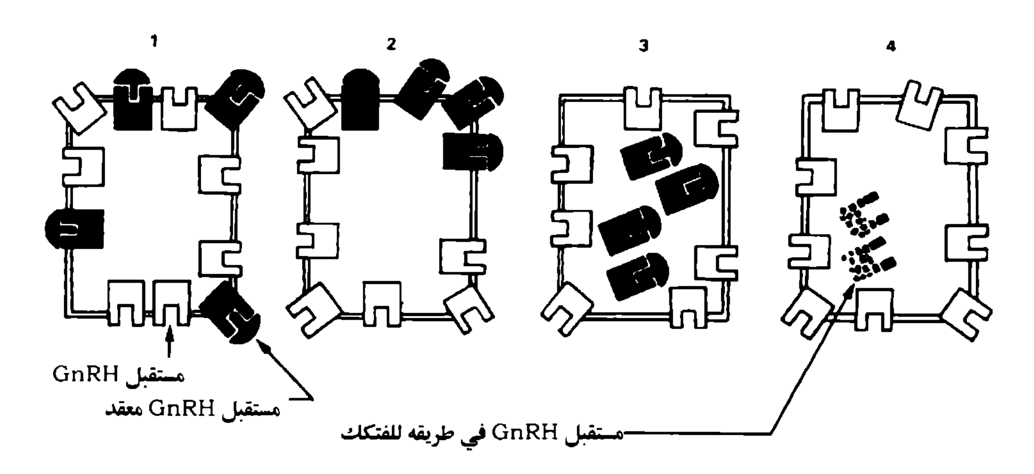
الهرمونات متعددة الببتيد:

تفرز بعض العصبونات المهادية، وبشكل رئيسي تلك المتوضعة في النواة المقوسة ديكاببتيد، وهو LH-RH (الهرمون المطلق للهرمون الملوتن) والمسمى أيضاً GnRH (الهرمون المطلق لموجهات الأقناد، أو gonadoréline).

يسير هذا المفرز الكيميائي على طول المحور العصبوني. ويصب في الجهاز الناقل المهادي النخامي، فيصل عن طريقه إلى مستقبلاته المتوضعة على الخلايا الموجهة للأقناد في النخامى الأمامية.

إن إفراز LH-RH نبضي. ويتحكم بالإفراز النبضي لـ FSH وLH (وبدرجة أقل الإفراز النخامي الأصغري من HCG). و تحدد حدة وتواتر النبضات مستوى إفراز الهرمونين، وكذلك نسبة FSH\LH الجائلين، والفعالية الحيوية لموجهات الأقناد.

يمارس LH-RH تأثيراً على الخلايا الموجهة للأقناد بتواسط مستقبلات نوعية. وإن بنيتها غير مشروحة بشكل كامل، ولكن نعرف أن آلية تأثيرها تعتمد على تواسط الكالسيوم.

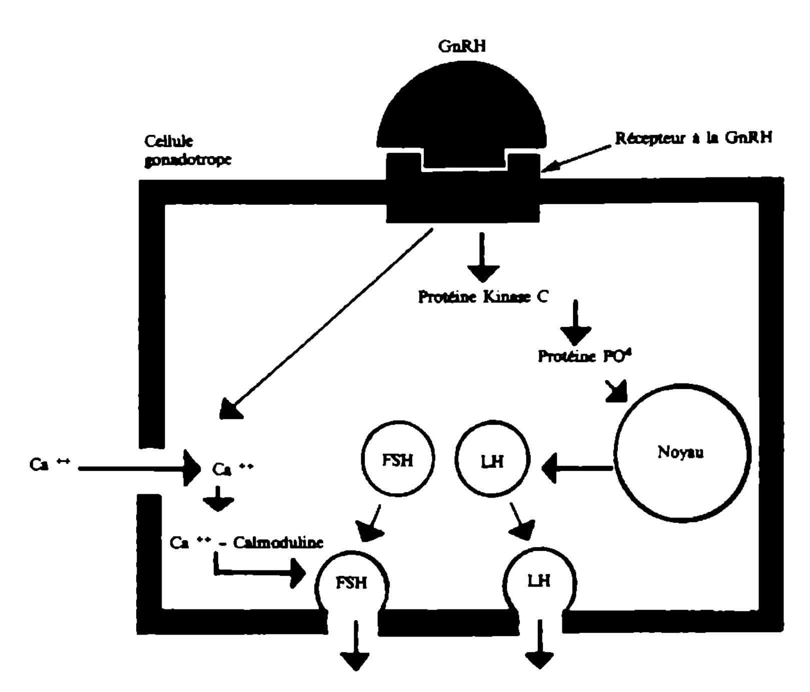


الصورة 11: تتالي الحوادث بعد تثبيت GnRH على المستقبل

1. تثبيت جزيئات GnRH على السطح
2. هجرة المعقد مستقبل – GnRH على السطح الخلوي متعرضاً للتكدس الدقيق
3. إدخال المعقد مستقبل GnRH
4. تدرك المستقبل أو اندماجه في الغشاء الخلوي

يؤدي ارتباط Gonadoreline(LH-RH) إلى مستقبلاته إلى انفتاح القنوات الكلسية وبالتالي زيادة الكالسيوم داخل الخلوي في الخلية موجهة الأقناد، حيث يتثبت الكالسيوم على مستقبله داخل الخلوي (كالموديولين)، ويحرض انتباذ حبيبات الإفراز الحاوية على FSH وLH. كما يؤدي إلى تفعيل نسخ مورثة تحت الوحدة التابعة لموجهات الأقناد، وهذا يعني أن إدخال الهرمون ليس ضرورياً من أجل تأثيره البيولوجي.

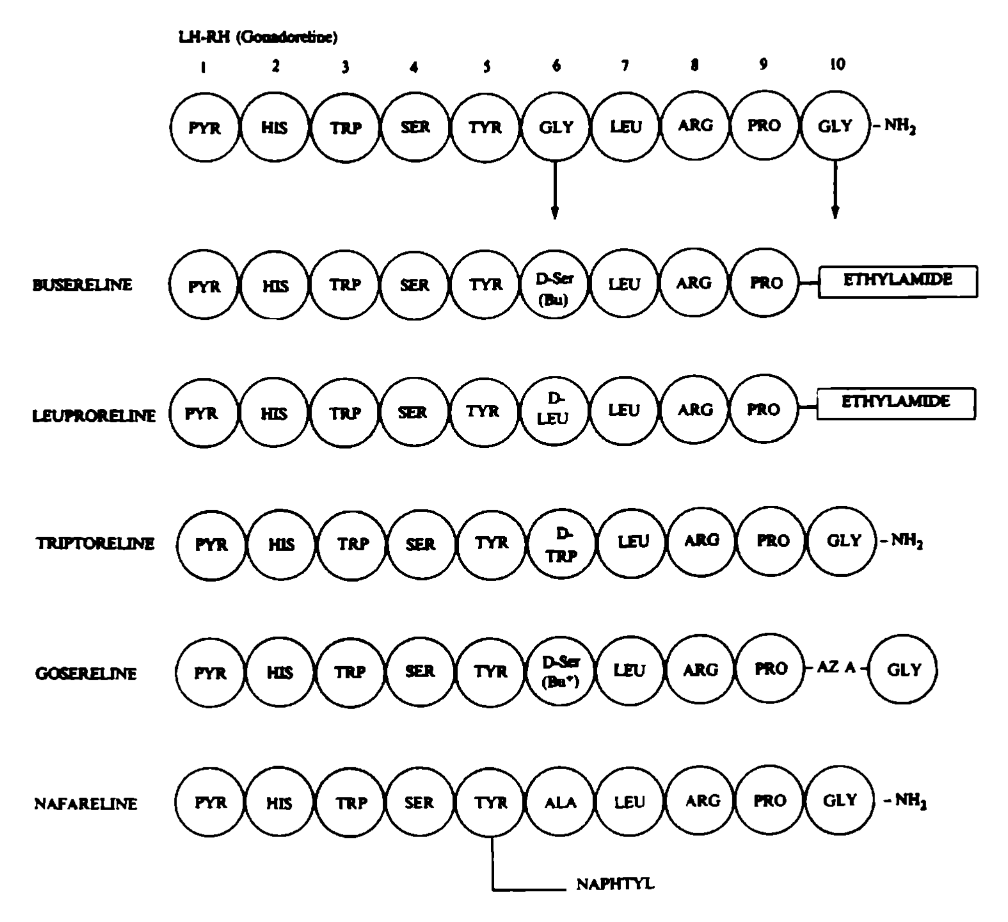
يحدث العديد من الآليات الخلوية بعد ارتباط Gonadoreline (LH-RH) بمستقبله.



الصورة 12 : آلية تأثير GnRH على خلايا النخامى الأمامية الموجهة القندية

- **انضمام ميكروي للمستقبلات الغشائية:** هو ضروري للتأثيرالبيولوجي.

- **تفعيل انقلاب الفوسفوليبيدات الغشائية** : مما يؤدي إلى إنتاج الإينوزيتول فوسفات، وهو عامل محرض لتحريك الكالسيوم إلى داخل الخلية.



الصورة 13: البنية المقارنة بين شادات LHRH بالنسبة لـ LHRH الطبيعي

تؤثر الاستجابة الإفرازية لـ Gonadoreline على مسارين للعملية الإفرازية:

- **تحرر مخزون الهرمونات**: هي استجابة سريعة وعابرة. وتبلغ عشرة أضعاف المستوى القاعدي في الدقيقة 30 من الإعطاء، ولكنها لا تؤدي إلا إلى استنفاذ ضئيل في المحتوى داخل الخلوي.
- **تحريض اصطناع FSH وLH**: هو تحريض طويل الأمد لنسخ المورثة أو تراكم RNAm النوعي للهرمون.

يتم التحكم بتنظيم مستقبلات Gonadoreline (LH-RH) بشكل أساسي بواسطة إزالة الحساسية، حيث بعد التأثير المحرض البدئي، تؤدي متابعة إعطاء Gonadoreline (LH-RH)، (بحسب الجرعة وفترة التعرض) إلى تنظيم سلبي لمواقع المستقبلات مع إزالة حساسيتها. يجب أن يكون إعطاء GnRH نبضياً حتى يكون فعالاً، ومن أجل تجنب ظاهرة إزالة الحساسية. إن الإعطاء المستمر مسؤول عن إلغاء الاستجابة الإفرازية (انظر الصورة 14).

التطبيقات العلاجية:

1. الموجهات القندية نفسها:

LH-RH متوفر تجارياً. ويحدث نفس التأثير البيولوجي الذي يحدثه الغونادورلين (LH-RH) داخلي المنشأ. يعطى بمساعدة مضخة صغيرة موصولة بقثطر تحت جلدي أو داخل وريدي، حيث يمكن برمجة كمية الهرمون المحقون، وكذلك تواتر النبضات.

في حالة انقطاع الطمث لسبب مهادي وفي وجود النخامى الوظيفية، من الممكن الحفاظ على دورة طمثية إباضية وكذلك خصوبة طبيعية، حيث تترافق هذه المعالجة، اللافتة بخطر بسيط لحدوث حمل متعدد وفرط تحريض مبيضي، ولكن تم التغلب على ذلك عملياً بضرورة حمل جهاز لمدة عدة أسابيع ومراقبة المضخة نفسها ومخزن الغونادوريلين (LH-RH) وكذلك قثاطر التسريب.

2. مماثلات LH-RH:

إن تبديل بعض الأحماض الأمينية في جزيئة LH-RH هو أساس المماثلات التي يختلف تأثيرها البيولوجي عن الجزيئة الطبيعية (الصورة 13).

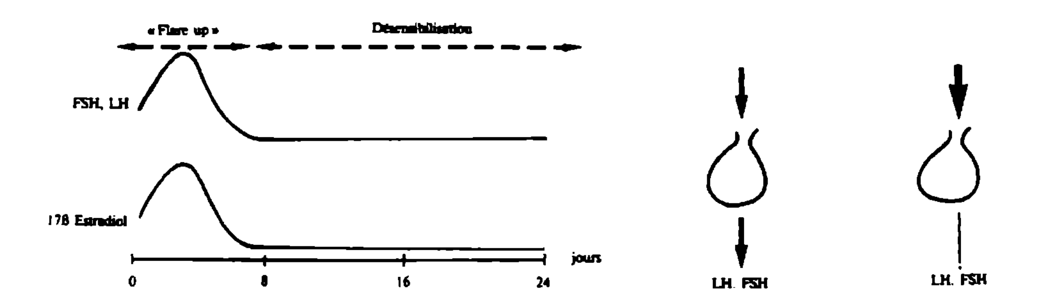
إن الأحماض الأمينية العشرة الأولى ضرورية للفعالية البيولوجية، ولكنها غير كافية.

أ. ضادات antagonistes LH-RH:

يؤدي تبديل المواقع 2 و3 إلى تأثيرات ضادة للجزيئة الجديدة، وتم التوصل إلى ذلك تجريبياً، ولا يبدو أنها تقدم فائدة علاجية على المدى القصير.

ب. شادات agonistes LH-RH:

يمنح استبدال المواقع 6 أو 10 قدرة شادة قوية ترتبط من جهة بمقاومة عالية للتدرك الإنزيمي تمنحها نصف عمر طويل جداً، ومن جهة أخرى بألفة هامة جداً للمستقبلات النخامية للغونادوريلين LH-RH. تشرح هذه الخصائص التأثير المضاعف لشادات الغونادوريلين (الصورة 15).



الصورة 14: استجابة النخامية الموجهة القندية بحسب طريق إعطاء LHRH

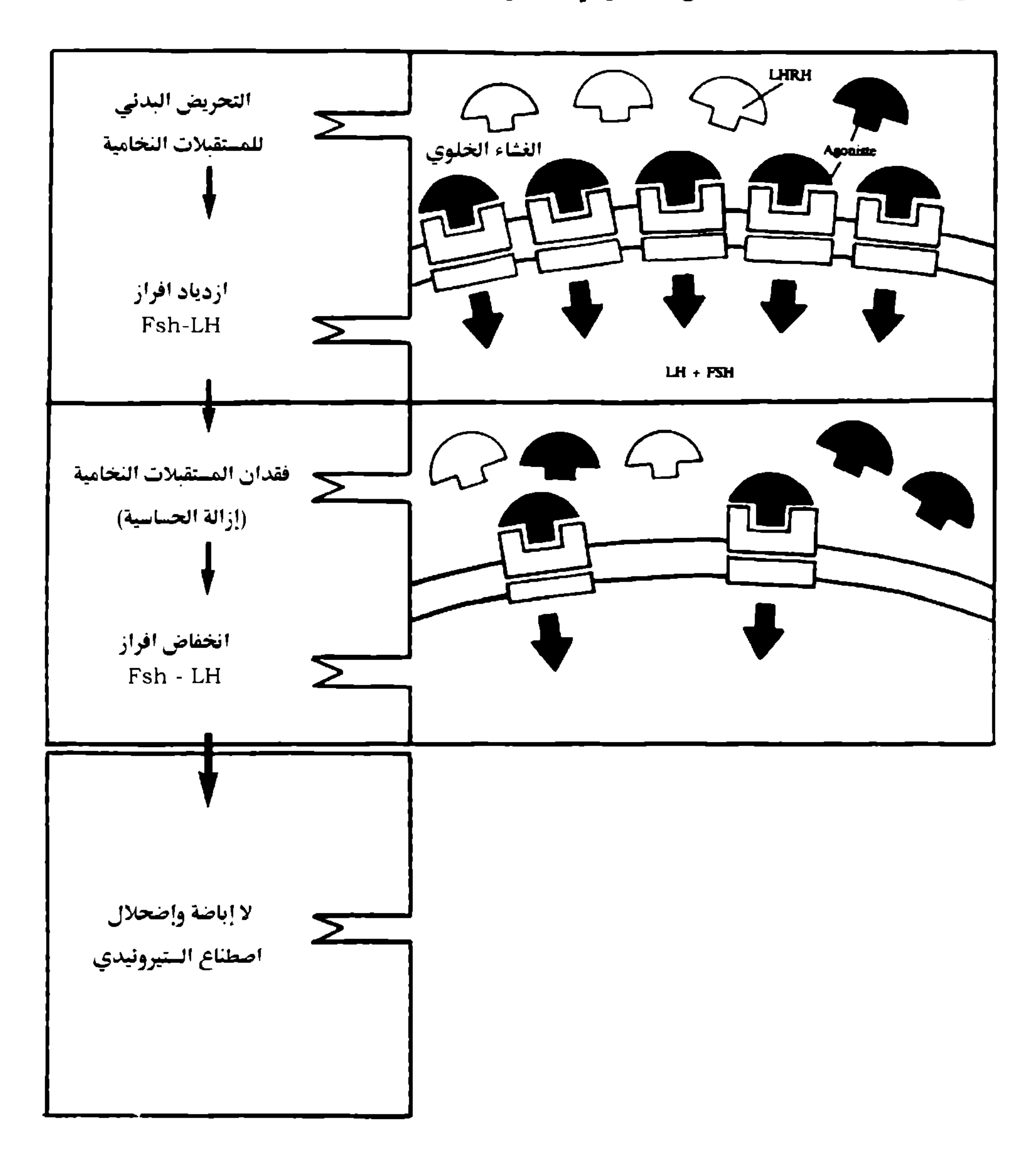
الصورة 15: التأثير ثنائي المرحلة للاعطاء المستمر للشاد LHRH

• **تأثير تحريض بدني هام Flar-up** يرتبط بتأثير بدئي للجزيئة على مستقبلات الغونادوريلين، ويتبع هذا التأثير سريعاً :

• **تأثير مثبط لإفراز LH وFSH** (تأثير ضاد مناقض) مرتبط بالشّغل الطويل لمستقبل LH-RH بواسطة الشاد، مما يؤدي إلى تثبيط ثانوي بواسطة إزالة حساسية المستقبلات، بنفس الآلية التي تتبع الإعطاء المستمر لـ LH-RH (الصورة 16).

سواء كان الإعطاء المطول لهذه الشادات يومياً (مرذاذ أنفي، حقن تحت جلدي) أو بشكل مديد (الحقن العضلي لكريات صغيرة) فإنه يؤدي لإلغاء إفراز FSH وLH ووضع الجهاز التناسلي في حالة راحة، وبشكل أساسي عدم الإباضة، وتوقف إفرازات المبيض الإستروجينية والبروجسترونية.

يمكن استخدام هذه المعالجة إذاً في كل مرة نريد فيها إلغاء الإفراز الإستروجيني المبيضي على المدى المتوسط، وبشكل خاص في بعض الحالات المرضية (الجدول 1).



الصورة 16 : طريقة تأثير شادات GnRH Agonistes

	الطبيعة الكيميائية	طريقة إعطاء	طريقة التأثير	الجرعة (ملغ)	Spécialité	الشركة المصنعة
Gonadoreline LHRH	gonadoreline	IV وريدي	سريع	0,05/ml	stimu-LH 50	ROUSSEL
	acétate de gonadoreline	تحت الجلد – IV وريدي	سريع	0,8 (par flacon) 3,2	lutrelef	FERRING
	gonadoreline	تحت الجلد – IV وريدي	سريع	0,5/ml	pulstim	CASSENNE
Agonistes الشادات	busereline	أنفي	قصير	0,1 (par pulvérisation)	suprefact	HOECHST
		تحت الجلد		1/ml		
	triptoreline	تحت الجلد	قصير	0,1	decapeptyl	IPSEN BIOTECH
		تحت الجلد (عضلي)	28 يوم مديد	3,75		
	leuproreline	تحت الجلد	قصير	5/ml	lucrin	ABBOTT
			28 يوم مديد	3,75	enantone LP	TAKEDA
	gosereline	تحت الجلد	28 يوم مديد	3,6	zoladex	ICI PHARMA
	nafareline	أنفي	قصير	0,2 par pulvérisation	synarel	SYNTEX

الجدول I : الأشكال العلاجية لـ LHRH وشاداته Agonistes

• التهاب بطانة الرحم الحوضي والمبيضي: دون آفة كيسية ولا ورمية، والتي تعاني من ضمور طوال فترة المعالجة.

• بعض الآفات الورمية الشديدة: تمثل استطبابات جيدة لهذا النوع من المعالجة.

• الوسائط الرحمية: التي يمكن يقاس حجمها بواسطة الإيكوغرافي. ويمكن إنقاصها، تبعاً لدرجة قدم العقيدات الورمية-العضلية وغناها بمستقبلات الإستروجين. كما تستخدم المعالجة بواسطة مماثلات LH-RH من أجل إنقاص حجم بعض النوى الورمية-العضلية تحت المخاطية قبل استئصالها بالطريق داخل الرحمي.

• البلوغ المبكر: التي يحدث تخليط في إنذارها.

إن أهمية هذا النوع من المعالجة هو التحمل العام الجيد مقارنة بالمعالجات الأخرى المصممة لإلغاء الإفراز الإستروجيني داخلي المنشأ، وبشكل خاص الستيروئيدات. ولا تؤدي المعالجة بشادات الغونادوريلين (LH-RH) إلى أي تأثير استقلابي. و يمكن السيطرة على التأثيرات الثانوية الملاحظة (غالباً هبات حرارية مرتبطة بإلغاء الإستروجينات داخلية المنشأ).

إن عكوسية هذا النمط من المعالجة ممتازة، حيث تعود الدورات الطمثية خلال 45-15 يوم من الإعطاء الأخير للشادات بعد فترة تأثير المادة. تعود الدورة دون أن يحدث تطور للآفات المعتمدة على الإستروجينات بعد توقف المعالجة. ومن هنا تأتي الخاصة العابرة لهذا النمط من المعالجة، وقد حذر البعض من خطر ترقق العظام بسبب الحرمان من الإستروجينات على المدى المتوسط.

كما تستخدم شادات LH-RH أيضاً خلال الدورات العلاجية من أجل الإنجاب المساعد طبياً: وهي هامة في أنها تلغي أي احتمال للإفراغ داخلي المنشأ من LH. ويبدو أنها تحسن الاستجابة المبيضية للتحريض بواسطة HMG وكذلك الإنذار الحملي للدورة.

ما زالت بعض الاستطبابات خاضعة للتقييم: منع الحمل، سرطان الثدي (الكسترة الطبية Castration، حماية المبيض في فترة المعالجة الكيميائية).

الهرمونات البروتينية:

1. FSH و LH:

إن الهرمون الملوتن LH والهرمون المحرض للجريبات FSH هما محرضان قنديان، هرمونان سكريان بروتينيان يفرزان من قبل الخلايا الموجهة القندية في النخامى الأمامية. يتألف كل من هذين الهرمونين من تحت وحدتين: تحت الوحدة ألفا، وهي مشتركة بين الهرمونين، وتحت وحدة بيتا التي تتألف من تتاليات حموض أمينية نوعية. كما يتألف كل من تحت الوحدتين من تتالي متعددة الببتيد حاملة لسلسلة متعددة السكاريد أو عدة سلاسل. الوزن الجزيئي حوالي 28000 بالنسبة لـ LH و34000 بالنسبة لـ FSH، وهذا الاختلاف ناتج عن محتواها من السكر، لأن الوزن الجزيئي للأجزاء متعددة الببتيد في الهرمونين متكافئ.

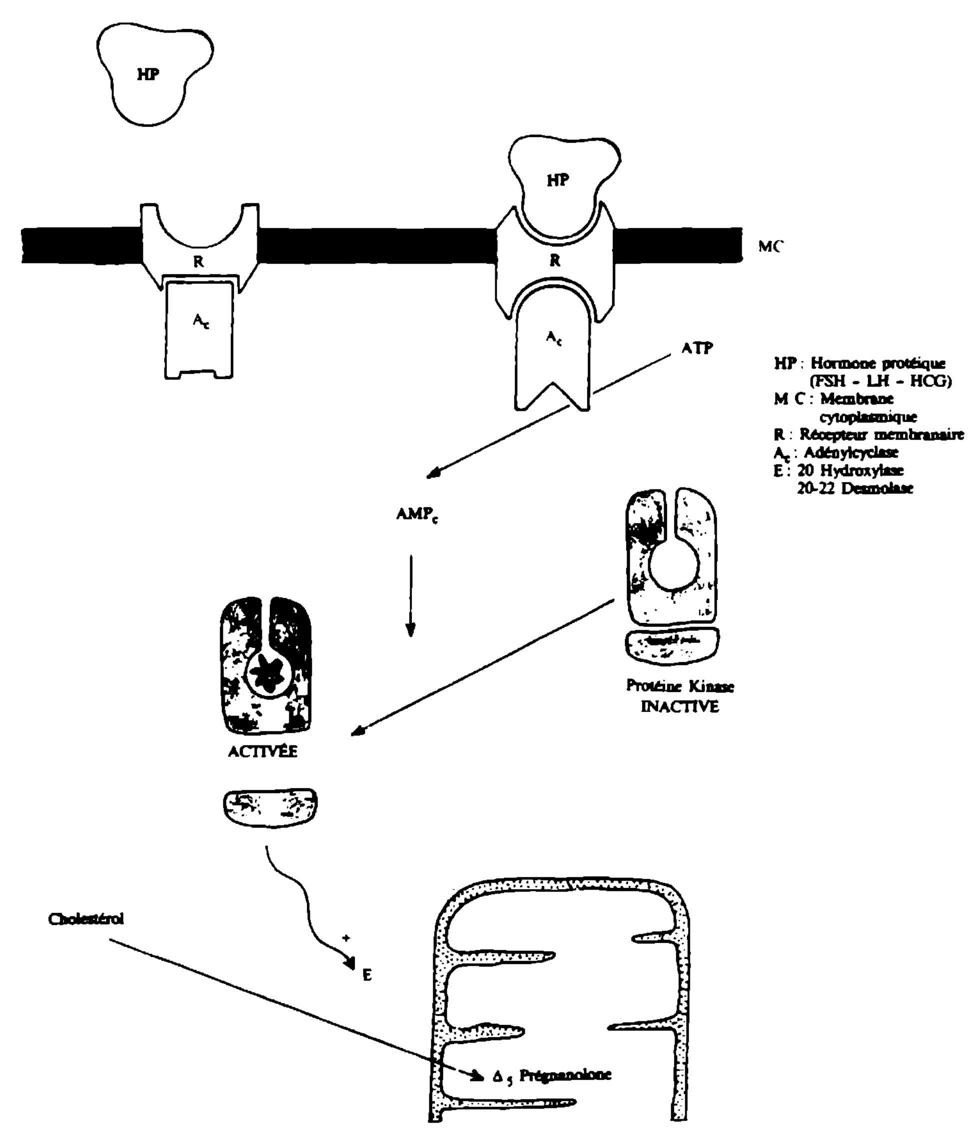
توجد علاقات وثيقة بين المستويات المختلفة لبنية جزيئة FSH وLH (بنية أولية وثانوية، وثالثية ورابعية) وفعاليتها البيولوجية. يرتبط ذلك بشكل وثيق مع نصف عمر الهرمون، وكذلك بنوعية الارتباط للمستقبلات، والترجمة الغشائية للإشارة.

إن القسم متعدد الببتيد مسؤول بشكل كامل عن التعرف النوعي على المستقبلات الغشائية للخلايا الهدف، حيث تتدخل ثمالات الأحماض الأمينية لتحت الوحدة ألفا وبيتا في هذه العملية. إن للسلاسل متعددة السكاريد، عن طريق جذورها القاصية، دوراً هاماً في الحفاظ على موجهات الأقناد في الدوران، وبالتالي فعاليتها البيولوجية.

إن نصف العمر المصوري هو 60 دقيقة بالنسبة لـ LH، و170 دقيقة بالنسبة لـ FSH. الإطراح البولي سريع ودون تدرك مكثف، حيث يمكن الحصول على بعض المركبات الفعالة لـ FSH أو LH اعتباراً من البول لاستخدامها في المعالجة البشرية.

يوجد تعدد شكلي في موجهات الأقناد الجائلة. يمكن فصل هرمونات FSH وLH إلى العديد من الإيزوهرمونات ذات الفعالية البيولوجية المختلفة. ويبدو أن اختلاف المنشأ والفعالية البيولوجية للأشكال المختلفة تتغير خلال الحياة التناسلية وبدون شك خلال الدورة الطمثية.

يحدث التأثير الخلوي لـ FSH وLH، كما هي حال أغلب الهرمونات متعددة الببتيد، وفق مخطط Stherland، بعد ارتباط الهرمون مع مستقبله النوعي فإنه يفعّل جهاز الأدينيل سيكلاز الإنزيمي: حيث يؤثر AMP الحلقي الذي يتشكل اعتباراً من ATP داخل الخلوي كرسول ثان ويفعّل بدوره بروتين الكيناز.



الصورة 17 : طريقة التأثير الخلوي لموجهات القند

يعتمد تأثير موجهات الأقناد بشكل وثيق على الخلية الهدف ودرجة التمايز الجريبي.

الجريب غير الناضج:

أثناء تجنيده، فإنه يتألف من خلايا الطبقة الحبيبية المغلفة ضمن كرة غشائية. ليس على الخلايا الحبيبية إلا مستقبلات نوعية لـ FSH التي اكتسبتها خلال تطورها قبل الولادة، في حين ليس على الخلية الغشائية إلا مستقبلات لـ LH.

يحرض LH اصطناع الستيروئيدات في الخلية الغشائية، وبشكل خاص تحول الكولسترول إلى بريغنانولول، وهي الخطوة الأولى في التفاعلات التي تؤدي بطريق دلتا-4 إلى اصطناع الأندروجينات: دلتا-4- أندروستينوديون ثم التستوسترون وأخيراً الإستراديول.

تنقل هذه الستيروئيدات الثلاثة إلى الخلايا الحبيبية المجاورة حيث يساهم 17-بيتا إستراديول بشكل أساسي في تطور ونمو الخلايا الحبيبية، يشكل الأندروجينان من جهتهما السلائف الستيروئيدية الضرورية لاصطناع الإستراديول الذي يحدث أيضاً داخل الخلية الحبيبية، يؤدي FSH في مستوى الخلية الحبيبية غير الناضجة إلى إنتاج AMPc. يؤدي هذا الرسول الثاني إلى تفعيل سلسلة الإنزيمات الميكروزومية التي تؤدي إلى التحلقن العطري لـ دلتا-4-أندروستنوديون والتستوسترون الآتيين من الخلية الغشائية، لينتج 17-بيتا إستراديول بشكل معتدل.

الجريب المسيطر:

يحرض الإستراديول الآتي من الخلية الغشائية، ولاسيما ذلك المصطنع من قبل الخلية الحبيبية بالتآزر مع FSH، و يحرض تعدد الخلايا الحبيبية، ويحدد فيها مستقبلات جديدة لـ FSH. ويؤدي هذا التأثير إلى نمو الجريب وتطور الجيب الغاري المملوء بالسائل الجريبي.

إن للهرمون FSH تأثيراً مهماً آخر، وهو تحريض ظهور مستقبلات نوعية لـ LH على غشاء الخلية الحبيبية، وذلك في فترة اشتداد حلقنة الأندروجيبنات إلى إستروجينات، في حين لا يؤدي تأثير LH على مستقبلاته إلى إنتاج بروجسترونات.

الجريب قبل الإباضي:

في مرحلة قبل الإباضة مباشرة، وعندما تكون حلقنة الأندروجينات وكذلك إفراز المثبطين Inhibine من قبل الخلايا الحبيبية في مستواهما الأعظمي، يظهر نظام الأدينيل-سيكلاز-AMPcحيث يفعل مستقبل LH بواسطة الإفراز الهام قبل الإباضي لهذا المحرض، ويبدأ الاصطناع الحيوي للبروجسترون من قبل الخلايا الحبيبية، حيث يؤدي تفعيل AMPc بشكل أساسي إلى تفعيل إنزيم تحويل الكولسترول إلى بريغنولون إلى بروجسترون.

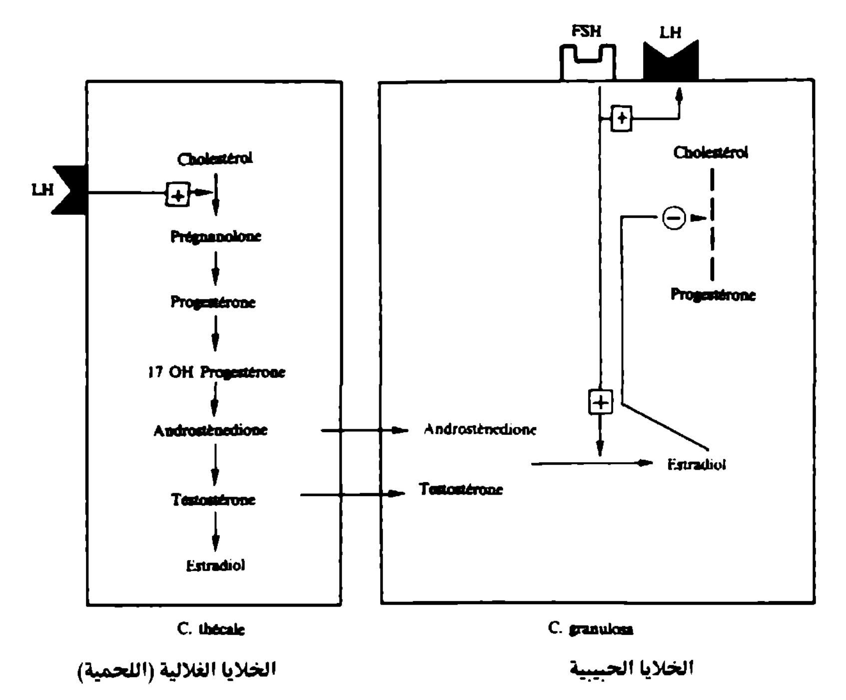
الجسم الأصفر:

إن عملية تمايز الخلايا الحبيبية منتهية هنا، حيث تتلوتن، يزداد إنتاج البروجسترون بشكل هام في حين تنقص الحلقنة ويتوقف اصطناع المثبطين. ونلاحظ بشكل متواقت مع قمة LH، حصراً عابراً لاصطناع الإستراديول. حيث من جهة، يخفض LH فعالية الانزيم 17-20 لياز والانزيم 17-هيدروكسيلاز، وبالتالي ينقص اصطناع دلتا -4- أندروستينوديون، ومن جهة أخرى، يمارس البروجسترون نفسه تأثيراً مثبطاً غدياً-ذاتياً على الحلقنة (الصورة 19).

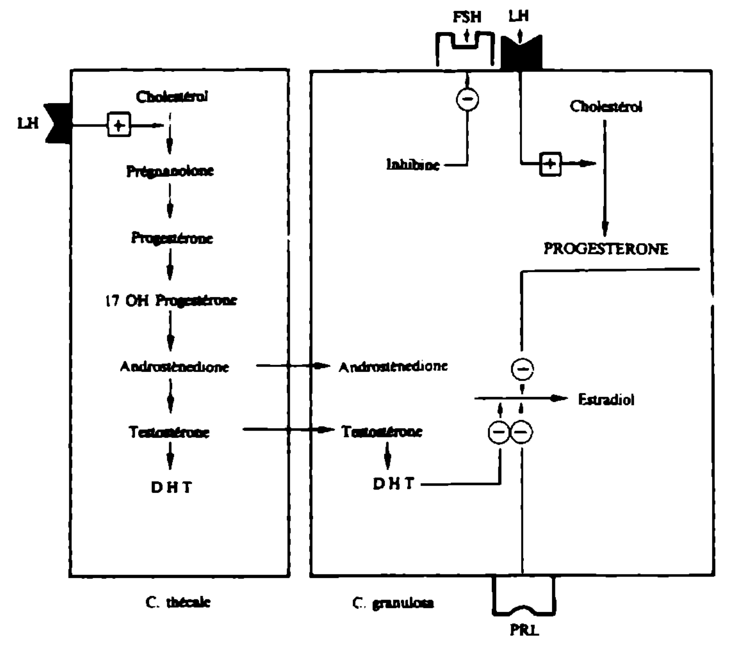
لا توجد في المعالجة شادات أو ضادات لموجهات الأقناد. بالمقابل رأينا وجود مواد متعددة الببتيد تؤثر بشكل نوعي في مستوى المبيض من أجل تعطيل ارتباط LH وFSH بمستقبلاتهما النوعية.

موجه الأقناد المشيمي البشري HCG :

هرمون غليكو بروتيني ذو بنية مشابهة لبنية LH وذو وزن جزيئي 37000. يفرز من قبل الحبيبية الاغتذائية الجنينية منذ انغراسها (اليوم السادس بعد الإباضة)، ويؤثر على الجسم الأصفر في الحالة الوظيفية. ويحوله إلى جسم حملي.



الصورة 18 : تأثير موجهات القند على الخلايا الجريبية



الصورة 19 : تأثير موجهات القند على خلايا الجسم الأصفر

يبدو أنه يتم إفراز HCG بكميات ضئيلة من قبل خلايا النخامى الأمامية بشكل نبضي بتأثير LH-RH المهادي. لا يبدو أن لهذا الإفراز تأثيرات بيولوجية هامة.

يزيد نصف العمر البيولوجي لـ HCG على يوم واحد، وبالتالي فعمره أطول من LH. كما هي حالة LH، فإن تحت وحدته ألفا تتضمن 92 حمضاً أمينياً، ولكن سلسلة بيتا، بافتراض أنها متماثلة، فإنها أطول (144 حمض أميني مقابل 121 حمض أميني لـ LH)، وذلك بسبب الامتداد الانتهائي من 25 حمض أميني الغني بالسيرين والبرولين. يشرح تماثل هذين الهرمونين لماذا يتآثر الهرمونان مع نفس المستقبل بألفة أكبر بكثير تجاه HCG مقارنة مع LH بالنسبة للمستقبل المبيضي لـ LH. إن تأثير HCG أطول، وتتدخل اختلافاته مقارنة مع LH، وذلك عدا عن الألفة الأكبر للمستقبل، في مستويين إضافيين:

- **في المستوى الدوراني:** إن العائق الجزيئي المرتبط ببنية سلاسل السكاريد المتعددة يكبح الارتشاح الكبيبي ويحافظ عليه مدة أطول في الدوران.

- **في مستوى المستقبل نفسه:** عبر التوازن بين الارتباط والحركة الجانبية للمستقبل على السطح الخلوي، وسرعة الإدخال المختلفة.

كما يبدو أنه يوجد HCG حر في الخلية المستقبلة مع استقلاب خاص.

2. البرولاكتين:

هرمون متعدد الببتيد ذو تتالٍ مؤلف من 20 حمضاً أمينياً وذو وزن جزيئي 23000. يتخلّق اعتباراً من سليفة هرمونات داخل خلوية وبدرجة سكرية (غليكوزيلية) مختلفة، تتمتع الأشكال الغليكوزيلية بفعالية بيولوجية منخفضة.

كما يفرز البرولاكتين بشكل ثنائي ومتعدد القسيمة (Bigbig prolactine). يعتقد أن الشكل أحادي القسيمة يخضع لتعديلات، حيث يشطر إنزيمياً، ثم يفرز بشكل أجزاء ذات وزن جزيئي 16000 و8000. وبالتالي لا يوجد شكل واحد للهرمون المحرض للحليب، إنما عدة متغيرات جزيئية تالية-للنسخ في الدوران. ليس لهذه الأشكال المختلفة نفس الفعالية

البيولوجية ولا نفس التفاعلية المناعية. وبالتالي في هذه الشروط، فإن المعايرة المناعية الإشعاعية المستخدمة عادة ليست عاكساً دقيقاً للفعالية البيولوجية للهرمونات الجائلة.

إن الانفصال الممكن بين التقييم المناعي للهرمون بواسطة المعايرة القياسية المناعية من جهة والفعالية البيولوجية للأشكال الهرمونية في الدوران من جهة أخرى تتواجد في مستوى البرولاكتين كما في مستوى موجهات الأقناد FSH وLH.

إن مستقبل البرولاكتين هو مستقبل غشائي يبدي بعض التشابه مع مستقبل هرمون النمو GH. إن آليات نسخ التأثيرات البيولوجية للبرولاكتين بعد ارتباطه مع مستقبله غير معروفة جيداً، حيث يؤدي تفعيل هذه المستقبلات بواسطة البرولاكتين بسرعة إلى استنزاف سريع في أعداد المستقبلات الغشائية وداخل الخلوية.

بالمقابل، يؤدي التعرض المطول للبرولاكتين إلى زيادة عدد مستقبلاته، كما يحدث على مستوى الغدة الثديية خلال الإرضاع. بالمقابل، يؤدي إنقاص إفراز البرولاكتين بواسطة البروموكريبتين إلى نقص هام في أعداد المستقبلات. لا يمكن اعتبار البروموكريبتين مضاداً هرمونياً، لأن تأثيره الرئيسي هو تثبيط إفراز البرولاكتين، وليس التآثر مع مستقبله.

الهرمونات الستيروئيدية:

يعتمد التأثير الهرموني للهرمونات الستيروئيدية بشكل وثيق على بنائها الكيميائي المجسم، اعتباراً من الدورة الستيروئيدية القاعدية حتى المتغيرات النهائية التي يسمح بالحصول عليها. يمكن أن يتآثر نفس الهرمون الستيروئيدي، الداخلي المنشأ أو العلاجي، في نفس الوقت مع مستقبلات الإستروجينات والأندروجينات أو البروجسترونات، مع تأثيرات بيولوجية غير متساوية الأهمية. وبالتالي فإن التأثير النهائي للستيروئيد ناتج عن تأثيره على مجموعة المستقبلات الستيروئيدية المتاحة أو المتوفرة.

يبدو أنه توجد آلية تأثير خلوي مشتركة بين الستيروئيدات المختلفة، آلية دخول الستيروئيدات داخل الخلية وهي ليست معروفة جيداً، ولكنها يعتقد أنها تؤثر بانتشار بسيط عبر الغشاء.

المفهوم السائد هو الذي يغلب، كان مفهوم التوضع السيتوبلاسمي للمستقبل الستيروئيدي الحر، حيث يفعل المستقبل بالارتباط الهرموني، ويتشكل شكل قادر على إزفاء نفسه (الانتقال) من السيتوبلاسما إلى النواة من أجل الارتباط بالكروماتين وممارسة فعالية تنظيم النسخ في هذا المستوى. إن هذا الارتباط السيتوبلاسمي للمستقبل مرتبط بالتجانس الخلوي.

قد أثبت حالياً أن التوضع البدئي للمستقبل ليس سيتوبلاسما، ولكنه نووي. بالمقابل، تبقى عملية التفعيل التي تتضمن تعديل بنية المستقبل بعد ارتباطه بالهرمون متشابهة، حيث يسمح هذا التحول بحدوث ارتباط أوثق بين المورثة المنظمة ومعقد الهرمون/المستقبل في مستوى DNA الخلوي. يؤدي تحريض DNA إلى اصطناع الحمض الريبي النووي الرسول RNAm الذي يفعل آليات الاصطناع في متعضيات السيتوبلاسما، الأمر المسؤول عن التعبير عن التأثير الهرموني (الصورة 20).

نسْخ DNA المستقبلات الستيروئيدية وتحديد تتالياته قد حدد في عدة مجالات وظيفية:

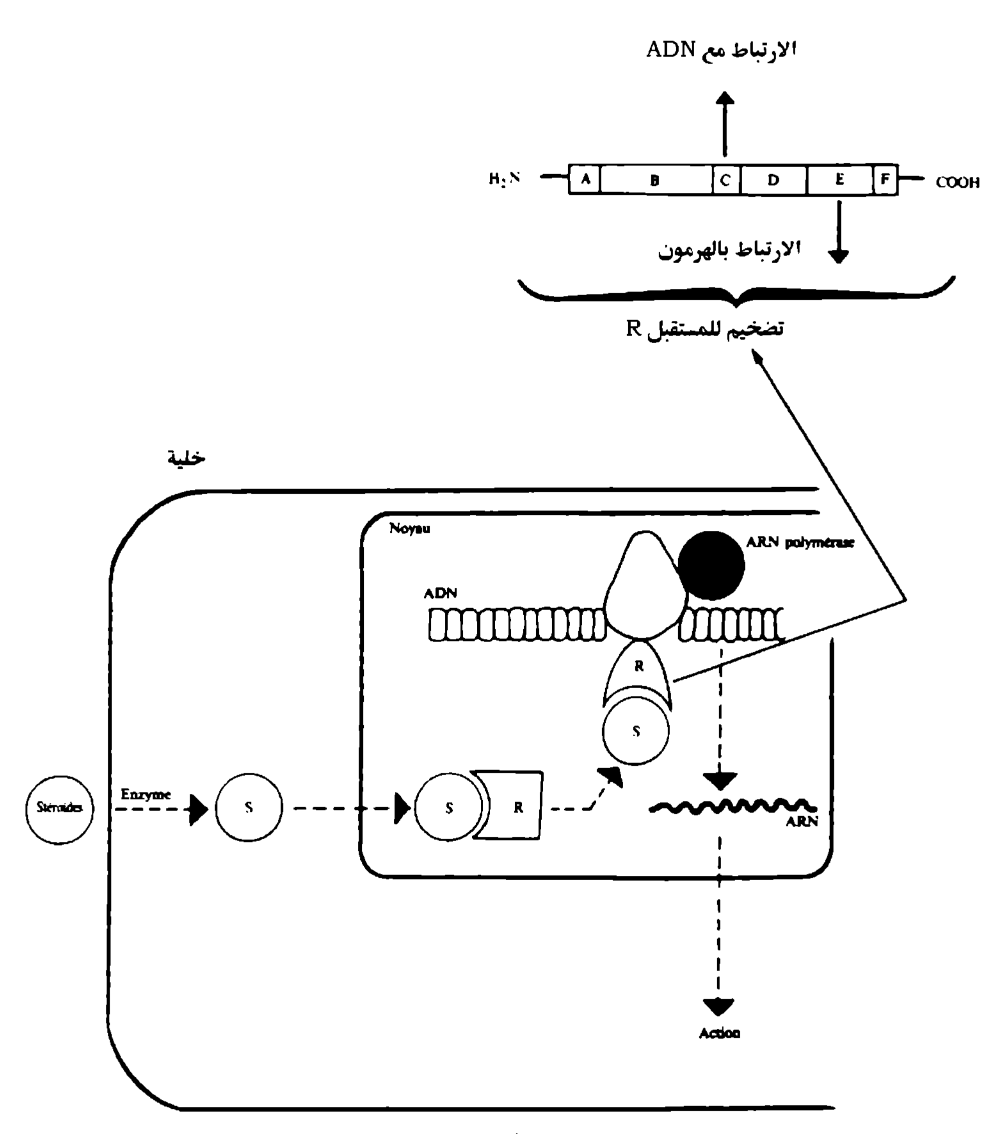
- **المنطقة E** منطقة الاتحاد النوعي مع الهرمون.

- **المنطقة C** ترتبط بموقع نوعي في DNA.

فيماعدا البروجسترون ربما، فإن الستيروئيدات تحرض وتزيد اصطناع مستقبلاتها الخاصة. وتتمتع بتأثير التنظيم السلبي على المستقبلات، أما في الشروط الفيزيولوجية، ولاسيما الإستروجينات والأندروجينات، فيقنّع هذا التأثير السلبي باصطناعات حيوية أكثر أهمية.

الإستروجينات:

يمثل 17 بيتا استراديول فيزيولوجياً، الإستروجين الذي يفرز حصرياً من قِبل المرأة.



الصورة 20 : مخطط تأثير الهرمون الستيروئيدي

17-بيتا إستراديول:

17-بيتا-إستراديول: يوجد في المستوى البلازمي بشكل مرتبط كلياً بالبروتينات الناقلة للستيروئيدات، وبشكل خاص SHBG (الغلوبولين الرابط -للهرمونات الجنسية) وبشكل أكثر تغيراً مع البري-ألبومينات. إن الجزء الحر، الذي لا يمثل سوى 1% من

الإستراديول الجائل، هو الوحيد المتضمن في التأثير الهرموني الخلوي ويتولد اعتباراً من الجزء المرتبط بالبروتينات وذلك بحسب استهلاكه.

يؤثر 17-بيتا إستراديول على بطانة الرحم بتواسط المستقبلات النوعية في مستوى خلايا الأنبوب الغدي والسداة. ويحدد إعداد وتضاعف مستقبلاته الخاصة.

بعد دخوله للخلية، (ربما بواسطة الانتشار البسيط) يتثبت الإستراديول على مستقبله النوعي ذي الطبيعة البروتينية، وهذا المستقبل، الذي يصطنع في السيتوبلازما، ذو توضع نووي. يتميز هذا المستقبل بنوعيته وألفته الكبيرة لـ 17-بيتا إستراديول مما يسمح له بتثبيت الهرمون بالتراكيز الفيزيولوجية الضعيفة جداً.

يفعل معقد الهرمون-المستقبل سريعاً ويتثبت على حاضن كروماتيني في مستوى DNA. ويؤدي إلى زيادة سريعة في نسخ الجينات. يحث هذا التحريض الجيني فعالية RNA بوليميراز، الذي يحدد بدوره تشكل RNAm الرسول وRNA الناقل والريبوزومي. يفعل RNAm الرسول آليات الاصطناع في المتعضيات السيتوبلازمية، الأمر المسؤول عن التعبير عن التفاعل الهرموني. يلاحظ حدوث تضاعف DNA قبل الانقسام الخلوي.

أخيراً ينفصل معقد الهرمون-المستقبل، ويخرج الإستروجين من الخلية. يمكن تحويل 17-بيتا-إستراديول بشكل عكوس في مستوى خليته الهدف إلى إسترون، وهو أقل فعالية بيولوجية.

تتم إزالة التفعيل هذه بواسطة 17-بيتا-هيدروكسي-دي هيدروجيناز النسيجي. ويمكن تحويل الإسترون بدوره بواسطة سلفو-ترانسفيراز إلى سلفات الإسترون الذي يعتقد أنه يشكل مخزن إستروجيني داخل خلوي، أو أنه يفرز خارج الخلية.

يحرض العدد الكبير من البروتينات المحرضة بواسطة التحريض الهرموني نمو الخلية ويزيد استقلابها، بالمقابل لا يحرض 17-بيتا إستراديول إلا القليل من البروتينات النوعية خارج مستقبلات الإستراديول والبروجسترون، ويبدو أنه هرمون تكاثر ونمو خلوي.

إن 17-بيتا إستراديول هو مثال الإستروجين القوي الذي يتمتع بألفة مرتفعة نسبياً تجاه مستقبله، ويشكل معه انضماماً طويل المدة يسمح ببدء التحريض الجنيني في المستوى النووي.

يحرض 17-بيتا إستراديول ويزيد اصطناع مستقبله الخاص، في الطور التكاثري للدورة الطمثية يزداد عدد المستقبلات في الخلايا الغدية وخلايا السداة معاً. يتجاوز عدد مواقع المستقبلات في الخلية 6000 موقع تقريباً في الطور الجريبي المبكر، و10000 في الطور قبل الإباضي.

تبين الدراسة المناعية-الخلوية-الكيميائية لمستقبلات بطانة الرحم وجود طورين متتالين في الفترة التكاثرية في الدورة:

- طور I يوافق الفترة الجريبية المتوسطة، حيث الوسم صامت.
- طور II في فترة الذروة قبل الإباضة للإستراديول، حيث الوسم أكثر شدة في النمطين الخلويين مع سيطرة بالنسبة للغدد.

يحرض 17-بيتا إستراديول ويزيد (بشكل موازٍ لزيادة أعداد مستقبله الخاص) اصطناع مستقبل البروجسترون. ويبدي هذا الأخير نفس التطور في الطورين المتتالين في مستوى الخلايا الغدية والسدوية أثناء الفترة الإباضية، كما يزيد 17-بيتا إستراديول الاصطناع البطاني-الرحمي لمستقبلات الأندروجينات.

الإستروجينات الأخرى:

تنتج الفعالية البيولوجية للإستروجين عن معايير عديدة كطريقة إعطائه وحركيته الدوائية واستقلابه الكبدي. يحدد تأثيره النسيجي وبشكل خاص تأثيره على بطانة الرحم بشكل رئيسي بواسطة ألفته النسبية للمستقبل الإستروجيني (أي سرعة انضمامه وانفصاله عن مستقبله). تزداد شدة التأثير الهرموني كلما كانت سرعة انفصال معقد الهرمون المستقبل أبطأ.

يمكن تصنيف الإستروجينات ضمن نوعين كبيرين:

- الإستروجينات القوية: ذات الاحتباس النووي المديد، مثال عليها 17-بيتا إستراديول.
- الإستروجينات الضعيفة: ذات فترة الاحتباس النووي القصيرة جداً لتحدث اصطناعاً هاماً في RNA. وفي هذه الحالة، يصبح نصف العمر البلازمي للمادة محدداً، لكن يحافظ الإعطاء اليومي المتعدد لإستروجين ضعيف على قيمة بلازمية كافية تسمح بالحصول على زمن احتباس نووي أطول، وبالتالي تأثير إستروجيني ملحوظ بشكل أكبر.

تسمح هذه الديناميكية للمستقبلات الهرمونية بشرح المفاهيم المتناقضة بوضوح في المعالجة الإستروجينية:

أولاً) يمكن أن يؤثر إستروجين ضعيف كإستروجين ومضاد إستروجين معاً:

- لا يحرض الإستروجين الضعيف، الذي يشكل معقد هرمون-مستقبل ذا انفصال سريع، إلا استجابة إستروجينية ضعيفة أو غير كاملة، ولكنه عندما يشغل المستقبلات الإستروجينية، فإنه يقاوم تثبيت 17-بيتا إستراديول على هذه المستقبلات، وبالتالي يؤثر كمضاد للإستراديول.
- يمكن أن يؤدي الإعطاء الهام من ناحية الجرعة والتواتر لإستروجين ضعيف إلى ظهور تأثير إستروجيني حقيقي.

ثانياً) يمكن أن يتثبت نفس الستيروئيد على مستقبلات ذات طبيعة مختلفة في نفس الخلية البطانية الرحمية:

بالمقابل، يمكن أن يثبت نفس المستقبل مع ألفة مختلفة نسبياً ستيروئيدات ذات طبيعة مختلفة.

بتراكيز ضعيفة، يتثبت الإستراديول بشكل مفضل على المستقبل الإستروجيني؛ وبتراكيز أكبر فإنه يتثبت على المستقبلات الأندروجينية، ويمارس تأثيراً مضاداً للإستروجين.

أ. الأستريول Estriol : يمثل مستقلباً حصرياً للإسترون والإستراديول. فعاليته الإستروجينية أضعف بـ 100 مرة من فعالية الإستراديول. يتثبت بنسبة قليلة على SHBG، ويبدي ألفة معتدلة للمستقبل الإستروجيني، تكمل بانضمام هرمون-مستقبل قصير نسبياً.

وذلك مثال الستيروئيد الذي له تأثير مضاد إستروجيني وإستروجيني معاً.

• بانضمامه إلى مستقبل إستروجيني بشكل أسرع من الإستراديول، فإنه يعيق فعل هذا الأخير.

• بجرعات ضعيفة: يؤدي الانفصال السريع لمعقد الهرمون-المستقبل إلى جعله غير قادر على إحداث استجابة إستروجينية كاملة (إعادة اصطناع مستقبل الإستراديول، تحريض مستقبل البروجسترون، تفعيل RNA-بوليميراز). ولكن بالجرعات المرتفعة أو بفضل الإعطاء المتكرر، يمكن أن تظهر استجابة إستروجينية كاملة على الرغم من تصفية المادة، وذلك بفضل القيم المرتفعة لمعقد الهرمون-مستقبل. وهذا يفسر التأثيرات الجهازية المشاهدة أحياناً بعد التطبيق المهبلي للكريمات ذات الأساس الإستريولي.

ب. الإسترون Estrone: يفرز بشكل ضئيل من المبيض، ينتج بشكل أساسي بواسطة الاستقلاب المحيطي للإستراديول، ولاسيما في مستوى النسج الدسمة والكبد. يفسر تأثيره الإستروجيني الذي يقل 3 مرات عن تأثير البيتا إستراديول. و ذلك يفسر التثبت الضعيف على SHBG، والألفة الأقل للمستقبل الإستروجيني والانفصال السريع لمعقد الهرمون-المستقبل.

في مستوى النسيج الهدف، يمكن أن يعكس التحول العكوس للإستراديول إلى إسترون (بتأثير 17-بيتا هيدروكسي دي هيدروجيناز) تأثير التراكيز الموضعية النسيجية المرتفعة للإسترون.

ج. سلفات الإسترون: تُمثِّل الإستروجين الجائل الأهم، لأن تركيزها أعلى بثماني أضعاف من تركيز الإستراديول، ويوجد هذا التركيز المرتفع نسبياً على امتداد الدورة الطمثية، ويتغير بشكل مشابه لتركيز الإستراديول.

يمكن اعتبار سلفات الإسترون مادة إزالة تفعيل وطرح الإستروجينات و إن منشأ هذه الوظيفة استقلابي، لأنه يأتي من الانقلاب المحيطي للإستراديول إلى إسترون، حيث الإفراز المبيضي مهمل. و الكبد هو العضو الرئيسي لإزالة تفعيل الهرمونات الستيروئيدية، لا يسلم سلفات الإسترون إلى الدوران العام حيث تصفى سلفات الإسترون ببطء شديد من البلازما، لأن تصفيتها بالكاد تمثل 10% من تصفية الإستراديول. وبالتالي لا تفسر هذه التصفية الضعيفة بشروط النقل البلازمي (حيث كمية صغيرة من هذا الستيروئيد ترتبط بالألبومين).

يبدو أن سلفات الإسترون، التي تنتج من قبل النسج المختلفة، توجد مخزنة نوعاً ما في الدوران، ويحتمل أنها تمثل مخزناً إستروجينياً جائلاً يعتقد أنه يتحول إلى إستروجينات فعالة في النسج الهدف. و يرتبط دور سليف الهرمون هذا بالفعالية الإسترونو-سلفاتية للنسج المستقبلة.

تهدرَل سلفات الإسترون بواسطة الإسترون سلفاتاز في الغشاء البلازمي. وتدخل بشكل إسترون غير مرتبط إلى الخلية. وهناك وبتأثير 17-بيتا هيدروكسي ستيروئيد دي هيدروجيناز، يحول الإسترون إلى إستراديول.

بالمقابل يحول الإسترون سلفو-ترانسفيراز المنحل الإستروجينات داخل الخلوية غير المرتبطة إلى إستروجينات مرتبطة بالسلفات، وهي ليست فعالة مباشرة. وبالتالي تشكل سلفات الإسترون المصطنعة في الخلية مخزناً خارج وعائي قابلاً للتحول بسهولة إلى إستروجين فعال داخل الخلية، ويمكن حلمهته من جديد إلى إستراديول بواسطة الإسترون سلفاتاز الغشائية، وتفرز بسرعة خارج الخلية.

وبالتالي يمكن أن يحدث التحريض الهرموني، الناتج عن الاستقلاب داخل الخلوي لسلفات الإسترون، في النسج الهدف للإستروجينات حتى في غياب الإستراديول الجائل بكميات ملحوظة، وبشكل خاص في بداية الدورة الطمثية أو المرأة في سن اليأس. وقد نسأل إن كانت الخلية الهدف للإستروجينات (بفضل التنظيم داخل الخلوي لسلفات الإسترون) قادرة على التحكم بنفسها بالتركيز داخل الخلوي للإستروجينات الفعالة.

ثالثاً) التأثير الهرموني للإستروجينات في المعالجة يعتمد التأثير العلاجي للإستروجينات المستخدمة على حركيتها الدوائية وتوافرها البيولوجي وخواصها بالنسبة لمواقع الارتباط مع المستقبلات، الألفة، النوعية الهرمونية، عدد المستقبلات المتاحة، عكوسية الارتباط وقابلية الإشباع، ويفسر ما سبق الفعاليات العلاجية المختلفة للإستروجينات الموجودة تحت تصرفنا.

رابعاً) مضادات الإستروجين: مواد تثبط نوعياً التأثيرات الإستروجينية في النسيج الهدف.

إن المضادين الإستروجينين المتوفرين هما سترات الكلوميفين وسترات التاموكسيفين. وهذه المضادات الإستروجينية الصنعية مشتقة من الدي-إيتيل ستيل بيسترول، مماثل بنيوي للإستراديول (الصورة 21).

1. تستخدم سترات الكلوميفين بشكل أساسي كمحرض إباضة: حيث يحدث تأثيره المضاد للإستروجين بشكل خاص في مستوى العصبونات المستقبلة للستيروئيدات المهادية، حيث تزيل التثبيط الذي تمارسه الإستروجينات الجائلة. ويؤدي هذا التأثير المضاد للإستروجين، عدا هبات الحرارة الطارئة، إلى زيادة إفراز موجهات الأقناد التي تحرض بالتالي النمو الجريبي والإباضة.

2. توصف سترات التاموكسيفين كمحرض إباضة: مع أنها مستخدمة أحياناً في التوالد البشري، كمعالجة مساعدة لسرطان الثدي بفضل تأثيرها في تثبيط النمو الورمي.

يتثبت مضاد الإستروجين هذا على المستقبل الخلوي للإستراديول، ويتصرف كإستروجين ضعيف:

- له فعالية إستروجينية معينة، حيث يلاحظ إنتاج العديد من البروتينات النوعية.
- بعد ارتباطه الوثيق بالمستقبل الإستروجيني في المواقع النووية الذي يشكل الخطوة الأولى في التأثير الهرموني، فإنه لا يمكن إنجاز الخطوة التالية، وهي التفعيل النسخي بواسطة التاموكسيفين، وهذا يشرح تأثيره المضاد للإستروجين.

clomifène

tamoxifène

diéthylstilbestrol

الصورة 21 : مقارنة بين بنية الكلوميفين والتاموكسوفين ودي ايتل سبيسترول

يجب ملاحظة أنه عدا التأثير المضاد للإستروجين الناتج عن التثبيط التنافسي، فإن التاموكسيفين يمتلك له مضاد لعامل النمو المباشر وتأثير ومثبط للنمو.

البروجسترونات:

إن الهرمون البروجستروني الأساسي هو البروجسترون.

1. البروجسترون:

يصل البروجسترون إلى النسيج الهدف حيث لا يوجد شكل جائل مرتبط، يوجد في البلازما بشكلين. الشكل الحر (1.3%) الشكل الوحيد الفعال، أما الكتلة الكلية التقريبية

للهرمون فهي مرتبطة بالألبومين و الترانس كورتين و SHBG و الارتباط مع البروتينين الأخيرين مع الألبومين، نصف حياة البروجسترون البلازمية 30 دقيقة.

كما هي حالة الإستروجينات، يتم التأثير الخلوي للبروجسترون بواسطة مستقبلات نوعية نووية يشابه مخطط وظيفتها المستقبلات الستيروئيدية الأخرى.

يحرض الإستراديول (بالتوازي مع مستقبل البروجسترون) اصطناع وتضاعف مستقبلات البروجسترون في الخلايا الغدية والسدوية. وهذه المستقبلات ذات عدد أعظمي في الطور قبل الإباضي مباشرة.

من بين الستيروئيدات البروجسترونية، فإن البروجسترون هو الذي له الألفة الأكبر تجاه مستقبله. وهذه الألفة أضعف نسبياً من ألفة الإستراديول لمستقبله الخاص. وتتجلى بانفصال أسرع لمعقد الهرمون-المستقبل. يستطيع المستقبل أن يربط مركبات أخرى بروجسترونية المنشأ، ولكن ليس الإستروجينات، والقليل جداً من الغلوكوكورتيكوئيدات.

يؤدي ظهور البروجسترون الجائل منذ الإباضة إلى توقف التطور، ثم انغماد مستقبل البروجسترون والإستروجين، وذلك مسؤول جزئياً عن التأثيرات المضادة للإستروجين الخاصة بالبروجسترون. يتجاوز عدد مواقع المستقبلات لكل خلية 6000 في بداية الطور الجريبي، و20000 في الطور قبل الإباضي، ثم يتناقص حتى 5000 تقريباً في الطور الإفرازي. يتميز الطور III بعد الإباضي باختفاء المستقبلات الإستروجينية والبروجسترونية منذ اليوم 21' للدورة، في حين يستمر الوسم المناعي- النسيجي - الكيميائي في مستوى السداة. يمكن أن يشكل اختفاء مستقبلات هذين الستيروئيدين في الغدد واسماً للتأثير البروجستروني.

يؤدي البروجسترون بشكل أساسي إلى تمايز خلوي يلاحظ بسهولة على المستوى الشكلي والحيوي الكيميائي. يحدد اصطناع بروتينات عديدة منها الريلاكسين والبرولاكتين لبطانة الرحم الضالعة في حوادث انغراس البويضة. كما يلاحظ التأثير باطن الرحمي للبروجسترون بارتفاع التركيز النسيجي للبروستاغلاندينات، وبشكل خاص PGF2 ألفا، وكذلك تغيرات الفعالية الإنزيمية.

- زيادة الفوسفاتاز الحمضي والدي هيدروجيناز اللاكتي الضالعين في اصطناع الغليكوجين.
- تزداد فعالية هيدروكسي ستيروئيد دي هيدروجيناز 10 أضعاف مقارنة بالطور الجريبي بتأثير البروجسترون، وتزيل تفعيل 17-بيتا إستراديول باستقلابه إلى استرون.

2. البروجسترونيات الشبيهة (الصنعية):

ستيروئيدات تتمتع بألفة لمستقبل البروجسترون، وهي قادرة على إنتاج التأثيرات الحيوية للبروجسترون بشكل أقل أو أكثر اكتمالاً. وقد تم اصطناعها من أجل التمكن من إعطائها عن طريق الفم في المعالجة، تزال فعالية البروجسترون الطبيعي عملياً بطريق الإعطاء هذا بسبب الهدم الكامل تقريباً منذ المرور الكبدي الأول. وقد تستخدم الأشكال الحقنية المديدة من إسترات البروجسترون خارج الحمل.

يفسر البناء الكيميائي المجسم لهذه الستيروئيدات المختلفة ألفتها النسبية لمستقبل البروجسترون، وكذلك ألفتها الإستروجينية أحياناً أو الأندروجينية أو الغليكوكورتيكوئيدية أو الكورتيكوئيدية المعدنية. و تزيد بعض تغيرات الدورة الستيروئيدية فعالية الجزيئة مع الوقاية من الهدم الكبدي السريع، بينما تزيد تغيرات أخرى تتدخل في أماكن محددة من الجزيئة أو تخفي الألفة لمستقبل أو عدة مستقبلات ستيروئيدية موجودة في الخلية الهدف.

لا يستطيع أي بروجسترون صنعي أن يتمتع بكامل خواص البروجسترون الطبيعي.

3. مضادات البروجسترون:

إن مضاد الإستروجين الوحيد المتوافر حالياً والمدروس جيداً هو مركب RU 486. وهو مشتق لـ Nor-Ethindrone قريب البنية من التاموكسيفين. ألفته لمستقبل البروجسترون مماثلة لألفة البروجسترون نفسه. بعد تثبته على مستقبل البروجسترون، يرتبط معقد المستقبل- البروجسترون. وبعد الارتباط يعاق التآثر مع عوامل النسخ. وهذا يفسر التآثر المضاد البروجستروني لمركب RU 486 (الصورة 22).

Progestérone Noréthindrone RU 486 (anti-Progestérone)

Estradiol Diéthylstilbestrol Tamoxifène (anti-estrogène)

الصورة 22: مقارنة بين المركب Ru486 (إن الاستبدال في الموقع 11β هو منشأ خواصه المضادة للبروجسترون) وبقية المركبات الأخرى

كما هي حالة مضادات الهرمونات، فإن التأثير المضاد للبروجسترون لا يظهر إلا بوجود البروجسترون نفسه. وفي غياب البروجسترون، يبدي مركب RU 486 تأثيراً ضعيفاً من نمط بروجستروني مرتبط بفعاليته البدئية على المستقبل وارتباطه مع NDA. توجد نفس التأثيرات في مستوى المستقبل الغلوكو-الكورتيكوئيدي (الستيروئيدي- السكري) الذي يتمتع ببنية قريبة جداً من بنية مستقبل البروجسترون. بنفس الطريقة وبنفس الآلية، يتصرف مركب RU 486 كمضاد غلوكوكورتيكوئيدي في وجود الهيدروكورتيزون، ويبدي تأثيراً غلوكوكورتيكوئيدياً شاداً في غياب الهيدروكورتيزون.

تتميز الحركية الدوائية له بذروة تركيز بلازمية بعد إعطائه بجرعة وحيدة بفترة 2-3 ساعات. إن نصف العمر الوسطي للمركب هو 20 ساعة تقريباً. يتمتع بتصفية استقلابية ضعيفة بسبب ارتباطه القوي بالألبومين. وبالتالي فإن جرعة واحدة كافية يومياً، والنتائج العلاجية مماثلة سواء كانت الجرعة العلاجية تمتص في يوم واحد أم على مدى أربعة أيام.

على المستوى السريري، يؤدي إعطاء 100-600 ملغ في مدة 4 أيام (في الطور اللوتيني المتوسط) إلى نزيف رحمي لمدة 3-4 أيام بعد توقف المعالجة. يرتبط هذا النزف بتأثير مضاد للبروجسترون مباشر على بطانة الرحم، حيث لا يتغير المنحني الحراري وكذلك قيم الستيروئيدات الجائلة البلازمية. بالمقابل، يمكن أن تؤدي الجرعات الأكبر إلى تقصير الدورة مع هبوط الستيروئيدات الجائلة بآلية مضادة لموجهات الأقناد مباشرة.

بما أن البروجسترون ضروري من أجل الحفاظ على الحمل، فإن إعطاء المركب RU 486 يعطل الانغراس ويؤدي إلى إجهاض مبكر. ويتمم هذا التأثير المضاد للبروجسترون بتحرر البروستاغلاندين. ولا يؤدي إعطاء RU 486 بمفرده إلى إجهاض كامل إلا في 85% من الحالات. وفي حالات أخرى يحرض الإنتاج الناقص للبروستاغلاندينات التفريغ غير الكامل. ولذلك فإن إضافة البروستاغلاندين PGE2 إلى المركب RU 486 بجرعات ضعيفة تجعل قيم النجاح قريبة من 100%.

الأندروجينات:

في الحالة الفيزيولوجية، التستوسترون الجائل هو الأندروجين الوحيد الفعال بيولوجياً لدى المرأة. يأتي ثلث التستوسترون من التحول المحيطي للأندروجينات المبيضية والكظرية (دي هيدرو إبياندروستيرون، دلتا-4-أندروستينوديون). إن قيمة SHBG الجائلة كقيمة 1 مل من البلازما الحاوية على كمية بروتينات حاملة تسمح بتثبيت 10 نانو غرام من التستوسترون، في حين أن التركيز الوسطي لهذا الهرمون 0.4 نانو غرام/مل. وبالتالي لا تصل إلا آثار من التستوسترون الحر إلى مستوى المستقبلات الأندروجينية.

تتوضع مستقبلات أندروجين لدى المرأة بشكل أساسي في مستوى البصلة الشعرية-الدهنية، وكذلك في الرحم و الثدي والمبيض والعضلات الهيكلية والقشر الدماغي. وبعد دخوله الخلية الهدف، ربما عن طريق الانتشار المنفعل البسيط، فإن التأثير الخلوي للتستوسترون مختلف بحسب النسيج الهدف:

1. في أغلب النسج الهدف، يحول التستوسترون بواسطة 5-ألفا-ريدوكتاز إلى دي هيدرو تستوسترون (DHT) الذي يمثل حقيقة الهرمون الفعال. يرتبط مع المستقبل النووي ليشكل معقد هرمون-مستقبل يتثبت على DNA وفق المخطط الموصوف سابقاً. يؤدي هذا الارتباط إلى تفعيل نسخ واصطناع البروتينات النوعية.
2. في النسج الهدف الأخرى المحرومة من 5-ألفا-ريدوكتاز، يرتبط التستوسترون نفسه مع المستقبلات النووية دون تحول مسبق، ويطلق نفس العملية.

كما هي حال مضادات الهرمونات، يمكن أن تتم طريقة تداخل مضادات الأندروجين بمستويات مختلفة:

1. التثبيط التنافسي للارتباط مع المستقبل.
2. التثبيط التنافسي لارتباط معقد الهرمون-المستقبل مع الكروماتين.
3. تثبيط انفصال معقد الهرمون-المستقبل (حجز المستقبل).
4. تشكيل معقد غير قادر على بدء النسخ.
5. تثبيط المرحلة التالية للنسخ.

يوجد العديد من ضادات الأندروجينات المتاحة.

يستخدم البعض منها حصرياً في التعقيم الكيميائي لدى الرجل. وهذه حالة الكيتوكونازول، وهو مضاد فطري قوي قادر على تثبيط اصطناع التستوسترون بكبحه 17-20 لياز، إنزيم السيتوكروم P450 الذي يحول 17-هيدروكسي بروجسترون إلى دلتا-4-أندروستينوديون. كما يمارس الفلوماتيد والأناندرون تأثيراً مضاداً للأندروجين بارتباطهما مع المستقبل الأندروجيني، وتشكيل معقد يتثبت بشكل ضعيف ضمن النواة.

Kétoconazole

Flutamide

Anandron

Acétate de cyproterone

Spironolactone

الصورة 23 : بنية الأندوجينات الأساسية

للإستروجينات والبروجسترونات فعالية 5-ألفا-ريدوكتاز، ولكنها ليست كافية لتستخدم حصراً في المعالجة. لدى المرأة، يستخدم مضادان أندروجينيان:

1. يثبط السبيرونولاكتون Spironolactone إنزيمات السيتوكروم P450 (17-20 ديزمولاز، 17-ألفا-هيدروكسيلاز)، مما يؤدي إلى كبح الاصطناع الحيوي للتستوسترون، كما يمارس تثبيط الـ 5-ألفا-ريدوكتاز وتثبيط ارتباط DHT مع مستقبله.

2. إن أسيتات السيبروتيرون acetate de cyproterone هي بدون شك المضاد الأندروجيني الأكثر استخداماً. مع تأثيراته المضادة لموجهات القند و تأثيراته المضادة الأندروجينية، فإن تأثيرها المضاد للأندروجين يتم بتثبيط تثبيت التستوسترون على مستقبلاته، وكذلك تثبيط ارتباط معقد الهرمون- المستقبل مع مواقع التثبيت النووي.

تذكرة كيميائية-حيوية

إن الهرمونات التي تفرزها النخامى هي هرمونات ذات طبيعة بروتينية. بالمقابل، فإن جميع الهرمونات ذات المنشأ المبيضي (وقشر الكظري) ذات طبيعة ستيروئيدية، وكذلك الكلية التقريبية من المركبات المعادلة المستخدمة علاجياً.

إن النواة الستيروئيدية القاعدية (نواة الستيران) هي نواة سيكلوبنتانو-بيرهيدرو-فينانترينيه، تتألف من 17 ذرة كربون، تشغل المواقع المرقمة من 1 حتى 7. بإضافة 3 جذور على هذه النواة، نحصل على 3 نوى ستيروئيدية رئيسية مشكلة قاعدة من 3 مجموعات ستيروئيدية تصطنعها العضوية.

1. نواة الإستران Estrone:

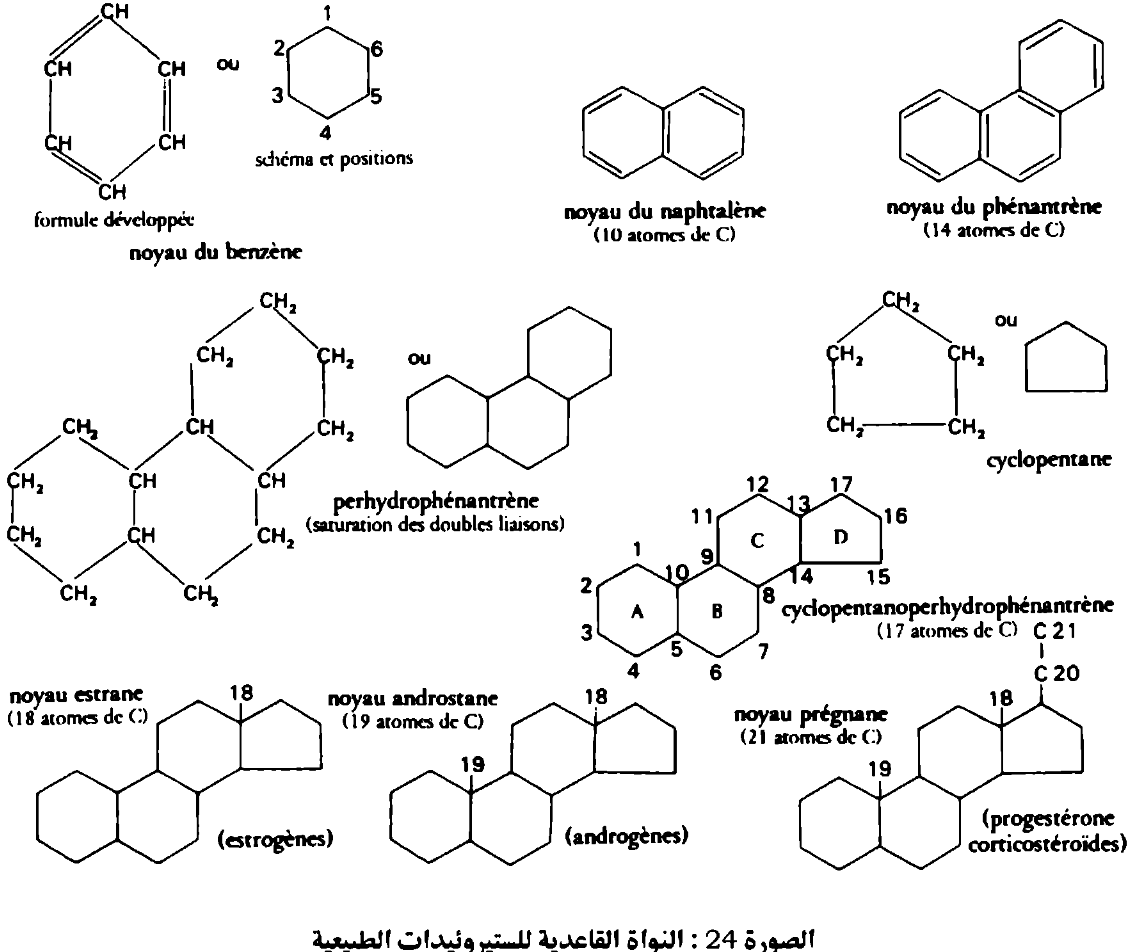
تتألف من 18 ذرة كربون (إضافة جذر ميتيل على الكربون 13)، وهي أساس المركبات ذات التأثير الإستروجيني.

2. نواة أندروستان androstane:

تتألف من 19 ذرة كربون (إضافة جذري ميتيل على الكربون 13 و10، إضافة للكربون 18-19). وهي أساس المركبات ذات التأثير الأندروجيني.

3. نواة بريغنان pegnane:

تتألف من 21 ذرة كربون (إضافة جذري ميتيل 18 و19 وجذر من ذرتي كربون في الموقع 9، إضافة للكربون 20-21) وهي أساس المركبات البروجسترونية والقشرية الكظرية.



الصورة 24 : النواة القاعدية للستيروئيدات الطبيعية

الفصل الرابع

الإستروجينات

التأثيرات الفيزيولوجية للإستروجينات:

إن الهرمونات الإستروجينية داخلية المنشأ هي عبارة عن ستيروئيدات تتألف من 18 ذرة كربون، حلقتها الأولى غير مشبعة. إن الإستروجينين الفيزيولوجيين الرئيسين هما الإسترون وبشكل خاص الإستراديول، الذي يسمى بشكل أدق 17-بيتا-إستراديول.

تنتشر الهرمونات داخلية المنشأ، وكذلك المعطاة علاجياً، في كامل العضوية ويعتقد أنها تؤثر على وظائف عديدة. وذلك صحيح بالنسبة للإستروجينات، ولكنها تمارس تأثيراً فيزيولوجياً مفضلاً على المستقبلات النوعية التي تميز النسج الهدف، ولاسيما تلك الموزعة في الجهاز التناسلي. سنبين تأثيرات الإستروجينات بمفردها في غياب البروجسترون. حالة فيزيولوجية في الطور قبل الإباضي من الدورة الطمثية، أو حالة علاجية أثناء إعطاء الإستروجينات لامرأة دون دورات (انقطاع الطمث، سن اليأس) حيث تستطيع الإستروجينات أن تمارس تأثيرها حتى على النسج المستقبلة في حالة الراحة.

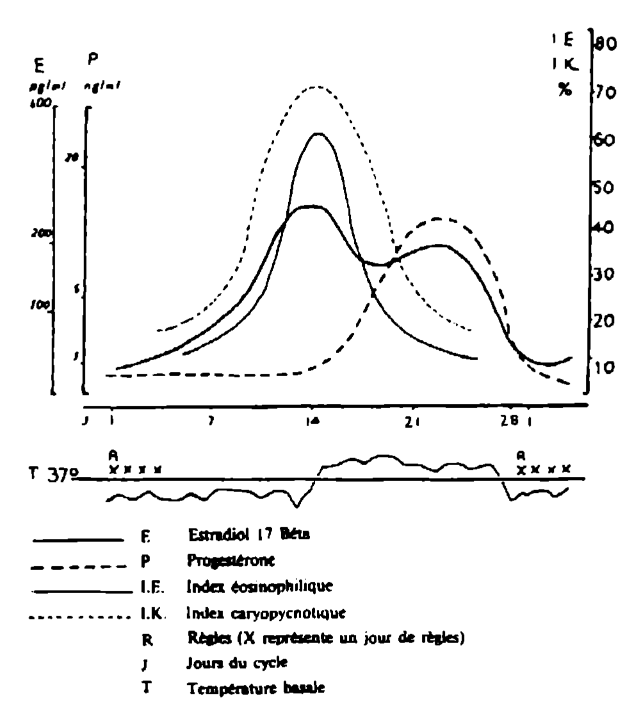
آ. التأثيرات المحيطية:

1. المخاطية:

لها تأثير تكاثري على أغلب النسج المخاطية في العضوية.

• **المخاطية المهبلية:** تتعلق أهمية تكاثر المخاطية المهبلية وبالتالي اغتذائيتها بقيم الإستروجينات الجائلة، حيث تزيد الإستروجينات كثافة المخاطية، وتساعد التكاثر الخلوي، وتثبط الميل لانسلاخ الطبقات السطحية. يسمح نقص الانسلاخ لخلايا الطبقات السطحية أن تخضع لتمايز ونضج أكثر اكتمالاً.

تتماشى درجة النضج مع درجة الألفة للحمض (أو ألفة الإيوزين) الخاصة بالسيتوبلازما وتغلظ النواة. وبالتالي نستطيع أن نستنتج أنه في لطاخة مهبلية ملونة بطريقة Papanicolaou أو Shorr، تشكل النسبة المئوية للخلايا الأليفة للإيوزين (أو مشعر الألفة للإيوزين I.E) والنسبة المئوية للخلايا ذات النواة المتغلظة (أو مشعر التغلظ I.K)، التي تتطور بشكل موازٍ، إشارة للحالة الإستروجينية داخلية المنشأ في نفس اللحظة، وذلك في غياب العنصر المؤدي إلى حدوث اضطرابات كالتهاب المهبل (الصورة 25).



الصورة 25 : تغيرات الحرارة القاعدية بحسب القياسات المهبلية

وتغيرات الستيروئيدات البلازمية خلال الدورة الطمثية

• **المخاطية الرحمية:** بيّنا سابقاً التأثير التكاثري للإستروجينات على جميع عناصر بطانة الرحم الذي نستطيع تقديره على خزعة خلوية-هرمونية. تخضع المخاطية النفيرية إلى تعديلات خاصة بها، وذلك بتأثير التحريض الإستروجيني.

• **المخاطيات الأخرى:** للعضوية حساسة للتأثير الإستروجيني، ولكن من الصعب مشاهدة هذه الظواهر المخاطية. يمكن اكتشافها مع ذلك في مستوى المخاطية الفموية (شفيفة فموية) أو المثانية (تخطيط بولي خلوي).

2. عنق الرحم:

مستقبل مفضل حيث تسهل الإستروجينات انفتاح العنق الخارجي، و تحريض إفراز الغدد في باطن العنق. و تتعلق غزارة سيلان و نقاوة بلورة "بشكل وريقات سرخس" الآح العنقي، بشكل مباشر بقيمة الإستروجينات الجائلة (الصورة 26).



الصورة 26 : البلورات النمطية للمخاط عنق الرحم في مرحلة قبل الإباضة

وتضفي هذه الهرمونات بعض الخصائص أيضاً على إفرازات أخرى كاللعاب والمخاط الأنفي.

3. الغدة الثديية:

حساسة للإستروجينات، ولكنها لا تتبع تأرجحاته اليومية، حيث تساعد هذه الهرمونات تطور النسيج الغدي بتضاعف القنوات الموجهة للحليب، مثل نمو الثدي عند البلوغ لدى الفتاة الصغيرة، الحفاظ على البنى الثديية والظواهر الدورية لدى المرأة ذات الفعالية التناسلية (بالتآزر مع البروجسترون).

4. دور اغتذائي:

حيث تلعب الإستروجينات دوراً أساسياً على كامل الجهاز التناسلي الأنثوي (الشفرين الصغيرين، المخاطية الإحليلية، غدد Skène وBartholin المبيضية والعضلات البوقية، وبشكل خاص، عضلة الرحم التي تؤدي الإستروجينات إلى فرط تنسجها وتحسيسها للحاثات المحركة). ونشير أنها تلغي إفراز الغدد الزهمية، وبالتالي فإنها تمارس في مستوى اللواحق الجلدية تأثيراً معاكساً لتأثير الأندروجينات.

ب. التأثيرات المركزية:

يوجد في المهاد بنى حساسة للقيم الجائلة من الإستروجين ترتبط مع المراكز المفرزة لـ LH-RH. و قد رأينا أن التأثيرات المركزية للإستروجينات متغيرة بحسب قيمها البلازمية ومستوى تأثيرها المهادي أو النخامي. ونذكر ببساطة بأن القيم المرتفعة للإستروجينات تنقص إفراز FSH و LH، والعكس صحيح (ظاهرة التلقيم الراجع). بالمقابل، تحرض الإستروجينات إفراز البرولاكتين.

ج. التأثيرات الاستقلابية:

استقلاب العظام:

يزيد الإستراديول اللُحمة البروتينية العظمية، ويسهل الامتصاص المعوي للكالسيوم. يؤثر في مستوى العظم نفسه.

• **بصورة غير مباشرة:** يتداخل الإستراديول مع الهرمونات ذات التأثير المباشر على خلايا النسيج العظمي.

أ. الكالسيتونين: يسهل الإستراديول تأثير الكالسيتونين الذي يثبط هو نفسه الإرتشاف العظمي-الكلسي للعظم.

ب. الهرمون نظير الدرقي: يبدو أن الإستراديول ينقص حساسية العظم للإرتشاف الناتج عن الهرمون نظير الدرقي، ويزيد إفراز هذا الهرمون (الإستراديول). اصطناع الفيتامين D3 وزيادة في الامتصاص المعوي للكالسيوم.

• **بصورة مباشرة:** يمارس 17-بيتا-إستراديول تأثيراً مباشراً في مستوى البانيات العظمية التي لها مستقبلات نوعية للإستراديول، وكذلك بالنسبة للبروجسترون والأندروجينات، وذلك بمستوى كافٍ ليسمح بفعالية نسخ.

الاستقلاب الليبيدي:

ينقص الإستراديول الكولسترول الكلي، ويشمل هذا الانخفاض جميع جزيئات الكولسترول HDL وLDL وVLDL، مع زيادة في نسبة LDL\HDL. كما يخفض القيمة البلازمية للشحوم الثلاثية.

الاستقلابات الأخرى:

ولاسيما السكرية والمعدنية. لا يبدو أنها تتأثر بشكل عام بالإستراديول داخلي المنشأ. إن جميع التأثيرات الإستروجينية الموصوفة حتى الآن ناتجة عن الهرمونات الصنعية الممتصة عن طريق الفم، وذات تأثير حاسم كبدي أولي. لا يبدو أن للإستراديول في الحالة الفيزيولوجية تأثيراً خاصاً على التوتر الشرياني أو سكر الدم.

الإستراديول يزيد الإفراز الكبدي للبروتينات الناقلة، وSHBG، وبشكل خاص الترانسكورتين Transcortine.

الإستروجينات في المعالجة:

أ. الإستروجينات الفعالة عن طريق الفم:

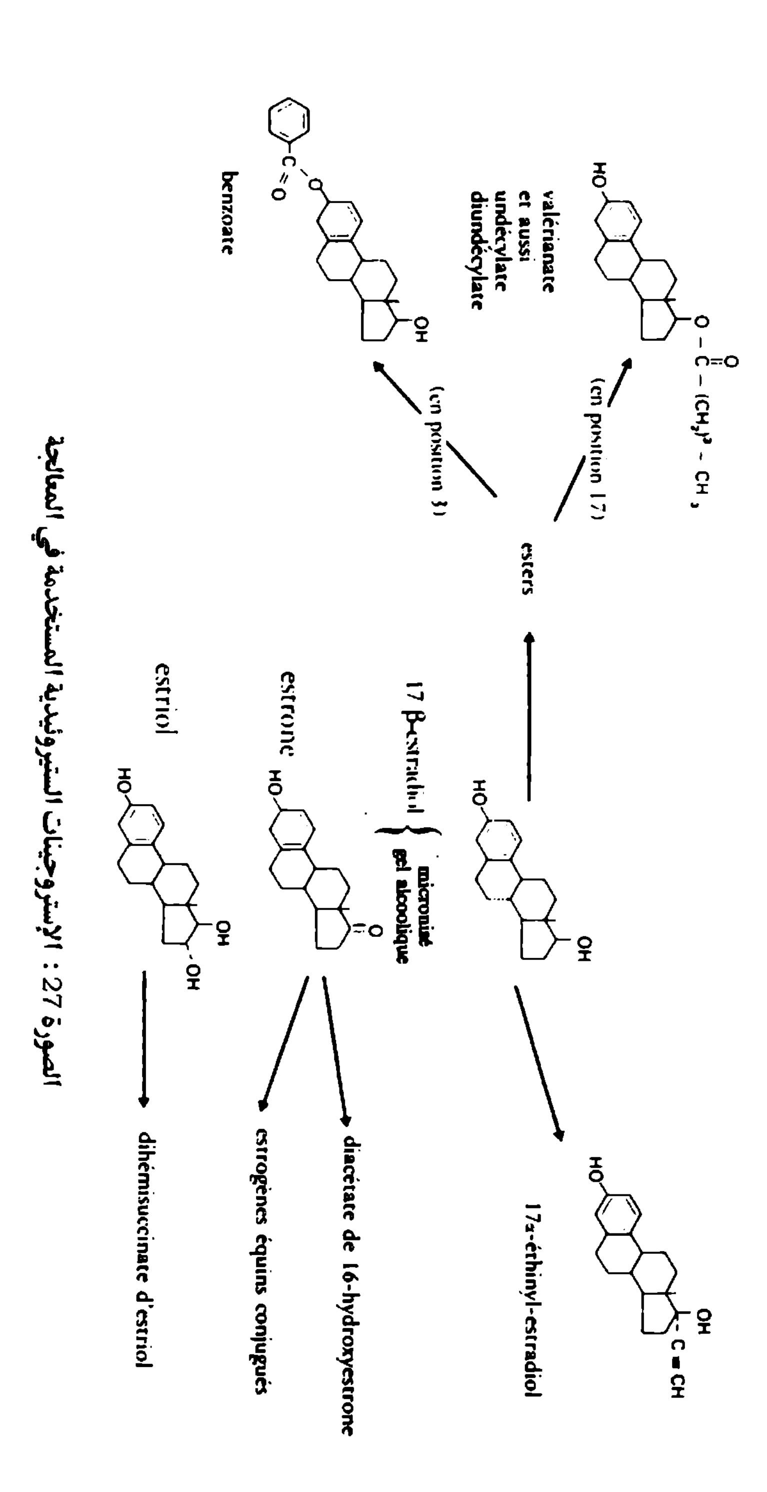
إن الإستراديول، الذي يزال تفعيله بشكل سريع بواسطة الكبد، قليل الفعالية جداً بالطريق الفموي. وقد تم تصور العديد من الوسائل من أجل تحسين فعالية الإستروجين وتوافره الحيوي في المعالجة (الصورة 27).

I. الإستروجينات الصنعية:

1. ايثنيل إستراديول Ethinyl Estradiol: تؤدي إضافة جذر إيثنيل في الموقع 17-ألفا على الإستراديول (17-ألفا إيثنيل-17-بيتا إستراديول) إلى مضاعفة فعالية الإستراديول المعطى فموياً أكثر من 50 ضعفاً. وهذه التعديلات تجعل الجزيئة صعبة الاستقلاب من قبل الكبد. يمتص الإيثنيل إستراديول بشكل سريع في مستوى الأنبوب الهضمي، وبعد المرور الكبدي، يصل توافره الحيوي إلى 40-60%. يتم الوصول إلى قمة تركيزه البلازمي خلال 1-3 ساعات، ثم تتناقص هذه القيمة تدريجياً لتصل إلى 3% تقريباً من الجرعة المتناولة. نصف عمره 7 ساعات وسطياً.

لا يرتبط الإيثنيل-إستراديول أبداً إلى الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية (خلافاً لـ 17-بيتا إستراديول الداخلي المنشأ)، ومن هنا يأتي انتشاره السريع داخل العضوية. بالمقابل، يبدي ألفة هامة للألبومين، وهذا يفسر استقلابه البطيء، وهذا الاستقلاب لا يحصل سوى على الجزيئة الحرة من الستيروئيد. يوجد الإيثنيل إستراديول في البول كما هو، إضافة إلى مستقلباته المنضمة، ولكن يوجد إطراح صفراوي ودورة معوية كبدية لهذا الإستروجين الصنعي.

وأخيراً، توجد تغيرات فردية واسعة في الحركيات الدوائية للإيثنيل إستراديول (يمكن أن يتراوح نصف العمر بين 6-14 ساعة). وهذا يفسر في بعض الحالات اختلافات الفعالية العلاجية والتأثيرات الجانبية من مريض إلى آخر لنفس الجرعة المعطاة.



الصورة 27 : الإستروجينات الستيروئيدية المستخدمة في المعالجة

إن التثبيت الكبدي الشديد للإيثنيل إستراديول مسؤول عن تأثيرات التحريض الإنزيمي والتبدلات الاستقلابية المشاهدة أثناء إعطائه.

إن الإيثنيل إستراديول و بفضل تأثيراته المضادة لموجهات الأقناد، هو الإستروجين الحصري للمستحضرات الإسترو-بروجستانية المانعة للحمل. ليس لإعطائه مفرداً أي استطباب لدى المرأة (عدا بعض الحالات العلاجية النوعية جداً كالمعالجات المضادة للأندروجين، أو بعض حالات عدم الخصوبة العنقية الرحمية).

إن جميع مشتقات نواة **Stilbène** هي إستروجينات صنعية ذات بنية مختلفة جذرياً عن بنية النواة الستيروئيدية، وقد استخدمت فعاليتها الإستروجينية منذ عام 1938 (الصورة 28).

الصورة 28: مقارنة بين بنية الإستروجينات

ليس لهذا النوع من الإستروجينات أي استطباب علاجي لدى المرأة، وذلك منذ أن استبدل البروموكريبتين Bromocryptine الدينيستيرول Dienestrol في كبح ارتفاع الحليب وإيقاف الإرضاع. كما أنه لا يتم إعطاء الدي إيثيل ستيلبيسترول Diethylstilbestrol قطعياً في بداية الحمل ولاسيما في معالجة تهديد الحمل-الكاذب العفوي. في الحالات التي يستمر فيها الحمل وتولد فيها فتاة، فإن الدي إيثيل ستيلبيسترول موضع اتهام:

- في أنه يحرض تشوهات تناسلية مسؤولة عن نقص الخصوبة (اجهاضات متكررة-لا خصوبة عنقية).
- أو أنه يساعد في ظهور داء غدي مهبلي، ينشأ منه فيما بعد سرطانة غدية.

Classe chimique		Nature chimique	Dosage mg	Spécialité	Laboratoire
Dérivés du noyau estrone	estradiol	17 α-éthinyl-estradiol	0,01 – 0,05 – 0,5	éthinyl-œstradiol	ROUSSEL
		valérianate d'estradiol	2	progynova	SCHERING
		œstradiol micronisé associé à œstriol	2 1	estrofem	NOVO NORDISK PHARMACEUTIQUE SA
	estrone	diacétate de 16-OH-estrone	0,1	colpormon	ANPHAR-ROLLAND
		sulfate d'estrone associé à d'autres estrogènes conjugués	0,625 1,25	premarin	WYETH FRANCE
	estriol	estriol	0,25	ovestin	ORGANON
		dihémisuccinate d'estriol	2 (4)	synapause (fort)	ORGANON
Dérivés des stilbènes		dihéthylstilbestrol	1 – 25	distilbène	GERDA SA
		diénestrol	0,5 – 5 – 25	cycladiène	BRUNEAU
		tri(*p*-méthoxyphényl) chloroéthylène (chlorotrianisène)	12	tace	MERRELL

الجدول 2: الإستروجينات الفعالة بطريق الفم

II. الإستروجينات الطبيعية ونصف الطبيعية:

تتمثل الإستروجينات الطبيعية فقط بالإستراديول والإسترون، أما الإستريول Estriol فهو مستقلب.

إن الإستروجينات نصف الطبيعية هي مشتقات للسلائف القابلة لأن تستقلب ولو جزئياً على الأقل إلى إستروجينات طبيعية.

المركبات الفعالة عن طريق الفم: للإستروجينات المعطاة عن طريق الفم "مرور كبدي أول". وبعد عبورها السريع للمخاطية المعوية، حيث يبدأ تدركها الاستقلابي، يحدث مرور كبدي ثانٍ عبر طريق الوريد الباني مع ثلاث نتائج رئيسية:

أ) تدرك استقلابي شديد إلى مركبات سلفو وغليكورو مرتبطة، ذات فعالية إستروجينية منخفضة.

ب) حث إنزيمي كبدي مختلف الشدة، حسب المركب والمستقلب الناتج.

ج) ظهور ذروة بلازمية عالية مع نسبة إسترون/إستراديول عالية جداً وتزيد على 1، خلافاً للحالة الفيزيولوجية، مهما كان المركب المعطى.

توجد قرابة بين هذه الستيروئيدات والإستروجينات الفيزيولوجية (الإستراديول والإسترون ومستقلبها الرئيسي، الاستريول (انظر الصورة 27).

* **توجد قرابة بين 17-بيتا-إستراديول ومركباته:**

- 17-بيتا-إستراديول الميكروي (المصغر): يسهل تحويل البلورات الستيروئيدية إلى ميكروية مصغرة امتصاصها ونقلها عبر المخاطية المعوية، ويخفض استقلابها البدئي في هذا المستوى.
- فاليرانات الإستراديول هي عبارة عن استر منحل، مما يسمح بامتصاص معوي بالطريق اللمفاوي، وبالتالي الهروب من الاستقلاب الكبدي الأول.

لهذين المركبين توافر حيوي وسلوك في العضوية. بعد امتصاص جرعة 2 ملغ، يحدث ارتفاع مبكر وهام جداً (4-6 أضعاف القيمة الطبيعية) في الإسترون البلازمي، في حين تحدث زيادة أقل في الإستراديول. مما يؤدي إلى نسبة إستراديول/إسترون بلازمية أقل من 1. يتم الوصول إلى ذروة التركيز البلازمي في الدقيقة 30، ثم تنخفض القيمة الدموية بشكل واضح، تصل القيمة إلى 50% من القيمة الأعظمية بعد 7 ساعات، وبعد ذلك تتغير هذه القيمة بشكل ضئيل خلال 24 ساعة.

يؤمن التناول اليومي لـ 2 ملغ تركيزاً بلازمياً وسطياً من 17-Beta E2 يصل إلى 50-100 بيكوغرام/مل. وبعد إيقاف المعالجة، تعود هذه التراكيز إلى القيم البدئية خلال 2-3 أيام.

تطرح نسبة أكثر من 60% من الإستراديول الممتص في 24 ساعة الأولى بشكل مستقلبات سلفو أو غليكورو مرتبطة، 90% منها عن طريق البول و10% فقط بالطريق البرازي.

* **وتوجد قرابة بين الإسترون** ودي أسيتات الـ 16-هيدروكسي-إسترون ذي الفعالية البيولوجية الضعيفة مع خاصية اغتذائية بالنسبة للجهاز التناسلي.

- الإستروجينات الإيكينية (الخيلية)، التي تحوي بنسبة 50% على سلفات الإسترون المرتبط إلى إستروجينات طبيعية مرتبطة بالكبريت تستخلص من بول الفرس الحامل: الإستراديول الإيكيليني (الخيلي) والدي هيدرو إيكيلين بشكل رئيسي. إن التوافر الحيوي لسلفات الإسترون مشابه لمشتقات الإستراديول الممتصة عن طريق الفم. يضاعف إعطاء 1.25 ملغ من هذه المشاركة القيمة البلازمية الأساسية للإستراديول. لكن يظهر أيضاً التراكيز البلازمية المرتفعة من هذه المشاركة التي لا توجد فيزيولوجياً لدى المرأة. إن قيمة الإيكيلين على سبيل المثال أكبر بـ 20 ضعفاً من قيمة الإستراديول، وتمثل حوالي ربع قمة التركيز البلازمي بعد 24 ساعة من الإعطاء. يمكن أن تستمر القيم البلازمية للإيكيلين غير مهملة حتى الشهر الثالث بعد إيقاف المعالجة بالإستروجينات المرتبطة الإيكينية.

*** كما توجد قرابة بين الإستريول وبين:**

- الإستريول، ذو فعالية بيولوجية ضعيفة بالجرعات الموصوفة اعتيادياً وهو مخصص لاغتذائية القناة التناسلية المنخفضة.
- دي هيمي سوكسينات الإستريول، أقوى من السابق ومخصص بشكل أساسي لأعراض سن اليأس، لا يغير تناول الإستريول القيم البلازمية للإستراديول والإسترون.

يبين الجدول 3 القوة البيولوجية المقارنة لهذه المركبات، نسبة لتأثير إستروجيني نموذجي (تكاثر بطانة الرحم). يجب ملاحظة أن الفعالية البيولوجية لكل إستروجين يمكن أن تكون مختلفة بحسب التأثير المعتبر؛ الإستريول على سبيل المثال، الذي له تأثير ممتاز على الآح العنقي، ليس له إلا فعالية ضئيلة على بطانة الرحم ، وليس له أي تأثير مركزي.

Estrogène	Dose per os µg/24 heures
éthinylestradiol	25
diethylstilbestrol	200
diénestrol	250
estrone	600
estradiol	2 000
estriol	20 000

الجدول 3 : مقارنة بين قوة الإستروجينات الفعالة عن طريق الفم

ب. المركبات الفعالة بالطريق الجلدي:

لا يتعلق الأمر هنا بالبيركوتاكرين الإستروجيني، المنتج القديم ذو الفعالية الموضعية بشكل أساسي، إنما بـ 17-بيتا إستراديول، المقدم بشكل هلام كحولي. توجد طريقتان لتطبيق هذا المستحضر:

1. الهلام

نفسه الذي يحوي على 1.5 ملغ من الهرمون لكل جرعة. يعادل الامتصاص الجلدي 10% من الجرعة المطبقة (150 ميكروغرام من 17-بيتا-إستراديول لكل جرعة هلام).

بعد التخزين المؤقت في النسيج الشحمي تحت الجلدي، يحدث انتشار جهازي بطيء، بشكل أساسي بالطريق اللمفاوي. يتبع الإعطاء الجلدي لـ 17-بيتا-إستراديول خلال 3 ساعات زيادة في التركيز البلازمي للإستراديول تستمر لمدة 12 ساعة على الأقل. إن ارتفاع القيمة البلازمية للإسترون أبطأ، حيث يبدأ الارتفاع بعد تطبيق الهلام بحوالي 6-3 ساعات.

2. خزان لاصق

تلقائياً حاوٍ على الهلام، ينتشر الهلام إلى الجلد عبر غشاء ينظم سرعة اختراق الإستراديول. توجد 3 أطوال للصاقات حاوية على 2-4-8 ملغ من الستيروئيد تقيس 5-10-20 سم^3 وتسلم 25- 50 و100 ميكرو غرام يومياً على التوالي من الإستراديول خلال فترة فعالية اللصاقة 3 أيام ونصف. إن فائدة نظام التطبيق هذا، (علاوة عن عدم وجود إزعاج عند تطبيقه)، هو تجنب قمم التراكيز اليومية للهرمونات وتأمين تشرب إستروجيني أكثر ثباتاً طوال اليوم.

إن الأهمية الرئيسية للإعطاء عبر الجلدي أهمية مزدوجة: فمن جهة يسلم العضوية الإستروجين الفيزيولوجي بجرعات فعالة، مع نسبة بلازمية إستراديول\إسترون تزيد على 1 كما في الحالة الفيزيولوجية، ومن جهة أخرى، تجنب تأثير المرور الكبدي المباشر لإعطاء الهرمونات عن طريق الفم، مصدر أغلب التأثيرات الجانبية الاستقلابية.

لكن على الرغم من هذه الفوائد العلاجية توجد مساوئ عملية يسببها التطبيق على المدى المتوسط أو الطويل.

- يتردد الكثير من المرضى في أخذ الوقت الضروري من أجل التطبيق الصحيح للهلام، على الرغم من أنه ضروري من أجل فعالية علاجية منتظمة.
- قد تصعب إزالة اللصاقة عن بعض أنواع الجلد، مما يسبب علامات تخريش موضعي.

ج. المركبات الحقنية:

منذ ظهور المركبات الفعالة عن طريق الفم، تركزت الأهمية بالنسبة للإستروجينات الحقنية على حقيقة تجنبها للمشكلات الهضمية ولاسيما بالنسبة لاحتمال حصول فعل مديد (الجدول 4).

إن الإستروجينات الحقنية ذات التأثير السريع هي:

- **الإستروجينات المترتبطة** وهي الوحيدة المستخدمة بالطريق الوريدي، ولها فترة تأثير تصل لعدة دقائق بهذا الطريق. وتؤدي إلى إرقاء النزف (نزف تناسلي وخارج تناسلي).
- **بنزوات الإستراديول:** التي تصل مدة تأثيرها إلى يوم أو يومين.

الإستروجينات الحقنية ذات التأثير المديد:

يتم الحصول عليها بأسترة، ولاسيما في الموقع 17، جزيئة الإستراديول التي تصبح صعبة الاستقلاب من قبل الإنزيمات الكبدية.

يؤدي الإعطاء العضلي لأسترات الإستراديول إلى ارتفاع الإستراديول والإسترون البلازمي و إن قيمة E2 أعلى من E1 كالحالة الفيزيولوجية.

يتم بلوغ التركيز المصلي الاعظمي لـ 17-beta-E2 مع البنزوات (24 ساعة) بشكل أسرع من الفاليريانات (48 ساعة).

إن منحنيات التركيز البلازمي مسطحة بشكل أكبر، و يتم الوصول إلى التركيز الأعظمي بعد 72 ساعة مع البنزوات، وبعد 96 ساعة فقط مع الفاليريانات، وذلك بسبب التأثير المديد الأقوى لهذا الأخير بجرعة حقنية معادلة.

يجب التفكير ملياً قبل إعطاء مركبات الحقن المديد، لأنه من الصعب التحكم بتأثير هذه المواد بعد إدخالها للعضوية.

Action		Nature chimique		Dosage mg	مدة التأثير في الأسبوع	Spécialité	Laboratoire
	prolongée	hexahydrobenzoate d'estradiol		5	3	benzogynoestryl 5 mg	ROUSSEL
	prolongée	3, 17 β di-undécanoate d'estradiol		10-25	3	œstradiol retard Theramex	THERAMEX
	instantanée	estrogènes naturels sulfoconjugués équins		30	–	premarin	WYETH FRANCE
	instantanée	benzoate d'estradiol		5	–	benzogynestryl 5 mg	ROUSSEL
Voie transcutanée		17 β estradiol (gel alcoolique)	gel	1,5 par mesure	–	œstrogel	BESINS-ISCOVESCO
Voie transcutanée		17 β estradiol (gel alcoolique)	timbre	2 4 8	0,5	estraderm TTS 25 50 100	CIBA-GEIGY

الجدول 4 : المستحضرات الحقنية للإستروجينات

د. التأثيرات الاستقلابية للإستروجينات المستخدمة في المعالجة:

بسبب بنيتها الكيميائية والمرور الكبدي الأول لجميع المركبات الفعالة عن طريق الفم، فإن التأثيرات الاستقلابية للإستروجينات المعطاة مختلفة بشكل كبير عن تأثيرات 17-بيتا-إستراديول الداخلي المنشأ. وكذلك، عندما يتعلق الأمر بإعادة بعض الوظائف المضطربة إلى حالتها الطبيعية بسبب الحرمان من الإستروجينات داخلية المنشأ (سن اليأس)، يمكن أن تؤدي المعالجة الإستروجينية إلى اشتداد الحالة المرضية، حيث يجب إعادة النظر في تأثير الإستروجينات في المعالجة على كل وظيفة، ونستطيع أن نلخص التأثيرات المحددة جيداً:

• **الإيثنيل إستراديول**: يؤدي إلى المساوئ الاستقلابية الأشد وضوحاً (زيادة التري غليسيريدات وVLDL وزيادة نسبة HDL/ LDL، احتمال تبدل التحمل الغلوكوزي، زيادة الرينين، نقص مضاد الترومبين III).

• وبالعكس، **17-بيتا-إستراديول** له تأثيرات استقلابية مشابهة للهرمون الداخلي المنشأ. لا توجد تأثيرات مميزة على مستوى استقلاب الهيدروكربونات، وعوامل التخثر و الرينين.

يحدث انخفاض التري غليسيريدات وVLDL، لا يطرأ تغير على توازن الليبوبروتينات.

• تملك **الإستروجينات الأخرى** المعطاة عن طريق الفم لها تأثيرات استقلابية معينة، ولكنها أقل شدة من الإستروجينات الصنعية. لا يوجد تأثير على الاستقلاب الهيدروكربوني، تحدث زيادة في الرينين، نقص مضاد الترومبين III، في مستوى الاستقلاب الليبيدي توجد زيادة في HDL-كولسترول، فإن تأثيرها على ثلاثيات الغليسيريد وVLDL يبقى خاضعاً للنقاش.

• **الإستروجينات الحقنية لها** نفس خواص 17-بيتا-إستراديول في مستوى الاستقلاب الليبيدي، انخفاض ثلاثيات الغليسيريد وVLDL.

• **الإسترون والإستريول** ليس لهما تأثير استقلابي يمكن كشفه بالجرعات الاعتيادية.

الفصل الخامس

الهرمونات البروجيسترونية
Progestatives

إن المادة أو الهرمون البروجستاتي هو بالتعريف مركب قادر، على الحفاظ على الحمل في غياب البروجسترونات داخلية المنشأ.

ندرس الشروط التي يستطيع فيها المنتج المختبر الحفاظ على الحمل لدى الأنثى مستأصلة المبيض التي تتلقى جرعة كافية من الإستروجينات الضرورية أيضاً. يمكن اعتبار البروجسترون عملياً الهرمون البروجستاتي الأساسي، إذا لم نقل الوحيد.

التأثيرات الفيزيولوجية للبروجسترون:

لن نتناول إلا التأثيرات البيولوجية للبروجسترون الذي تفرزه العضوية، أي من قبل الجسم الأصفر للمرأة، حيث تتقاسم المستحضرات المختلفة العلاجية للبروجسترون الطبيعي نفس الخواص، ولكن هذه ليست حالة المركبات البروجستاتية الصنعية.

البروجسترون هو ستيروئيد يحوي 21 ذرة كربون، أي هرمون بروجستروني، أي أن دوره الحيوي هو تسهيل الانغراس ثم تطور الحمل. ينتشر في كامل العضوية، مثل الإستروجين. ولكنه يمارس تأثيرات بيولوجية أهم، ولاسيما على المستوى الاستقلابي.

التأثيرات المحيطية:

إن التأثير الأساسي للبروجسترون هو تأثيره على مستوى المستقبلات التناسلية. يوجد شرط أساسي لتأثير البروجسترون، وهو وجود الإستروجينات، في حين أن العكس ليس صحيحاً. ويشكل ذلك التعاقب الهرموني الفيزيولوجي خلال الدورة الطمثية.

ليس للبروجسترون بمفرده أي تأثير واضح على النسج الهدف في حالة الراحة. لا يؤثر سوى على نسج متأثرة سابقاً بالإستروجين. إن الإستروجينات هي الوحيدة القادرة على تحديد اصطناع وزيادة مواقع مستقبلات البروجسترون. وفي هذه الشروط، يبدي البروجسترون خواص "مضادة للإستروجين".

1. المخاطية:

• **المخاطية المهبلية:** للبروجسترون في مستواها تأثير مضاد للإستروجين، تأثير مضاد للتكاثر من جهة، وتسريع عملية الانسلاخ من جهة أخرى. وهذا يؤدي إلى استبعاد الخلايا التي ليس لها الوقت لتخضع إلى نضج متقدم.

نشاهد على اللطاخة المهبلية انخفاض I.E وI.K. ويوضح ذلك الشكل 33. خلال القمة الإستروجينية قبل الإباضة، تتراوح قيمة I.E وI.K حول 70% و90% على التوالي، في حين أنه في اليوم '21-'23 من الدورة، حيث تبلغ الإستروجينات ذروة جديدة، يحافظ الوجود المزامن للبروجسترونات على هذه القيم حول 10% و30% على التوالي. للهرمون الأخير تأثير خاص يتظاهر بانسلاخ.

- تلاحظ نفس هذه التغيرات في مستوى المخاطية الفموية والمثانية.
- تخضع بطانة الرحم المتكاثرة إلى تحولات إفرازية، لتأخذ مظهر تخريمة رحمية، مما يجعلها قادرة على تعشيش البيضة الملقحة.
- يلعب البروجسترون دوراً رئيسياً في تحضير المخاطية للتعشيش، والتحكم باصطناع وتحرر الإنزيمات المحفزة للبروستاغلاندينات E2 وF2-ألفا.

- توقف الظهارة الغدية داخل العنقية إنتاجها من الآح الذي يصبح كثيفاً ومستقبلاً ليناً للنطاف.
- تخضع الظهارة البوقية لنقص عدد الخلايا المهدبة، وتخفض إفرازها السائل.

2. العضلات:

تثبط قلوصية عضلة الرحم في مستوى الجسم الرحمي، وتزداد في مستوى البرزخ بتأثير البروجسترون. تخضع العضلات الأنبوبية، وبشكل هام، للتأثير الحركي للبروجسترون الذي يستطيع أن يعدل أيضاً النقل الأنبوبي للبيضة المخصبة.

3. الغدة الثديية:

لا يؤثر البروجسترون إلا على النسيج الثديي المحضر من قبل الإستروجينات وبالتآزر معها، وبالتالي فإنه يحدد تكاثراً سنخياً-عنبياً. يفسر هذا الاندفاع التكاثري الصامت جزئياً الظواهر الحملية الثديية لنهاية الدورة الطمثية.

ب. التأثيرات المركزية:

يلعب البروجسترون دور في تنظيم إفراز موجهات الأقناد، وذلك بتواسط LH-RH المهادي. ويستطيع بجرعات هامة أن يخفض إفراز الهرمونات من قبل النخامى، ولكن العكس ليس صحيحاً.

من أجل تراكيز بلازمية تزيد على 3 ملغ/مل للبروجسترون تأثير رافع للحرارة، ويزيد درجة الحرارة القاعدية بمقدار 3-5 أعشار الدرجة. ويؤدي هذا التأثير إلى تدخل المراكز المهادية للتنظيم الحراري في مستوى الحيز حول البصري.

كما يمارس البروجسترون تأثيراً مخدراً، وكذلك تأثيراً على الوظيفة التنفسية بالتأثير المباشر على المراكز الموافقة.

كما يستطيع البروجسترون أن يؤثر على الغدة التوتية، وذلك بتواسط مستقبلاته الدماغية والمهادية.

ج. التأثير الاستقلابي:

إن التأثيرات الاستقلابية للبروجسترون الطبيعي ملحوظة بشكل ضعيف، هذا إذا كانت موجودة. وإن التأثير المحدد بشكل واضح هو التأثير المدر للصوديوم من نمط للألدوستيرون حيث يدخل البروجسترون في تنافس مع الكورتيكوئيدات المعدنية في مستوى مستقبلات هذه الأخيرة على النبيب القاصي.

أخيراً يثبط البروجسترون، أو ينقص زيادة النفوذية الشعرية التي يحرضها الإستراديول.

الهرمونات البروجسترونية progestatives علاجياً:

يتضمن الاستخدام العلاجي للبروجستيرون الطبيعي سيئة رئيسية (باستثناء الجرعات الهامة) حيث ليس لهذا الهرمون أي تأثير بيولوجي إذا أعطي عن طريق الفم، لأنه يستقلب بسرعة بشكل كلي تقريباً من قبل الكبد.

من أجل الحصول على تأثير علاجي، يجب استخدام:

1. الشكل الميكروي بالطريق الفموي مع فترة تأثير 10-12 ساعة.
2. الشكل الزرقي، لا تتجاوز فترة تأثير البروجسترون المحقون أكثر من 6 ساعات.

لذلك من غير المدهش أن الكيميائيين سعوا منذ وقت طويل لإيجاد مواد لها خواص سهلة الاستخدام، ولكن يمكن استخدامها بشكل أسهل. أخذت هذه الأبحاث اتجاهين مختلفين:

1. إيجاد بروجسترونات "مديدة التأثير"، ولكن يمكن استخدامها بمفردها بالطريق الزرقي.
2. اصطناع ستيروئيدات لها أغلب خواص البروجسترون الأصلي، ولكنها فعالة عن طريق الفم، مهما كانت الصيغة وهي مديدة غالباً. وقد أمكن، اعتباراً من نواة ستيروئيدية قاعدية، اصطناع عدد كبير من المركبات، وذلك عبر العمل على الإمكانية اللامحدودة للتغيرات التي تقدمها البنية الكيميائية المجسمة والجذور والارتباطات. وهذه هي المركبات البروجسترونية الصنعية (ps) progestatifs التي لا

يستطيع أغلبها الحفاظ على الحمل، خلافاً للبروجسترون، ولكنها بالمقابل فعالة عن طريق الفم هي أكثر فعالية من البروجسترون الطبيعي، ولاسيما بالنسبة للقدرة المثبطة للإباضة (ولذلك فإنها تستخدم في منع الحمل الهرموني)، والتأثير على بطانة الرحم و يشكل التأثير على بطانة الرحم التأثير المشترك الذي تمتلكه جميع المواد البروجسترونية، في حين أن تأثيرها على الحمل غير ثابت.

يؤثر البروجسترون والمركبات البروجسترونية الصنعية المعطاة في المعالجة على المستقبلات كما الحال بالنسبة للبروجسترون داخلي المنشأ: تنقص كمية مواقع مستقبلات الإستروجين والبروجسترون.

من وجهة نظر كيميائية وعلاجية (التأثير البيولوجي يتعلق بشكل وثيق بالبنية الكيميائية)، يمكن تصنيف المواد البروجستاتية progestatives في مجموعتين كبيرتين:

I. مجموعة البروجسترونات:

أ) يقدم البروجسترون الطبيعي الميكروني بشكل محافظ بعيار 100 ملغ. من المهم أن يكون لدينا بروجسترون طبيعي فعال عن طريق الفم، ولكن التأثير العلاجي لشكل الإعطاء هذا ليس منتظماً بسبب الامتصاص المتغير من مريضة إلى أخرى. لكن يؤمن وضع مضغوطات البروجسترون في قاع الرحم توافراً حيوياً أفضل للبروجسترون وانخفاض التأثيرات الثانوية.

ب) مجموعة البروجسترونات القابلة للحقن: تتضمن البروجسترون والبروجسترونات ذات التأثير المديد، يتم الحصول على هذه الأخيرة بأسترة مجموعة الهيدروكسيل المضافة على جزيئة البروجسترون في الموقع 17-ألفا (17-ألفا هيدروكسي بروجسترون). والمركب الناتج أصعب استقلاباً من قبل العضوية. وإن أكثرها شيوعاً هو كابروات وهيبتالات 17-هيدروكسي بروجسترون.

	Nature chimique	Dosage mg	Spécialité	Laboratoire
Préparations de progestérone	caproate de 17 α-hydroxyprogestérone	250 500	progestérone retard pharlon	SCHERING
	heptanoate de 17 α-hydroxyprogestérone	175	hydroxyprogestérone retard	THERAMEX
	progestérone naturelle + heptanoate de 17 α-hydroxyprogestérone + palmitate de DL α-tocophérol	50 + 200 + 250	tocogestan	THERAMEX
P.S.	Acétate de médroxyprogestérone	250-500	depro-prodasone	UPJOHN
		500	farlutal 500 retard	FARMITALIA-CARLO-ERBA
	caproate de gestonorone	200	depostat	SCHERING
	enanthate de noréthistérone	200	noristerat	SCHERING

الجدول 5: البروجسترونات والبروجسترونات البديلة الصنعية progestatives الحقنية S.P

تحتفظ البروجسترونات المديدة بكل خواص البروجسترون الطبيعي، ولاسيما الحفاظ على الحمل. كما أنها تحتفظ بسيئة عدم إمكانية استخدامها إلا بالطريق الزرقي. ولجميع هذه الأسباب فإن الاضطرابات الهرمونية الحملية تشكل الاستطباب المفضل لهذه البروجسترونات (نلاحظ فائدة الأشكال مديدة التأثير).

ليس للبروجسترون الطبيعي المعطى في المعالجة أي تأثير استقلابي عدا تأثيره البولي الصودي المؤكد، ولكنه عابر.

II. مجموعة المركبات البروجسترونية الصنعية P.S:

مواد صنعية اعتباراً من نواة ستيروئيدية قاعدية، تضفي التغيرات اللانهائية في البنية بعض الخصائص "خارج الحملية" للبروجسترون مقارنة بالخصائص الأخرى.

إن النقطة الوحيدة المشتركة بين جميع المركبات البروجستاتية الصنعية هي فعاليتها عن طريق الفم.

سنقوم بتقسيمها إلى 3 مجموعات بحسب خواصها البيولوجية وبنيتها (البنية تحدد الخواص البيولوجية)، و يعتمد التصنيف على الطول البنيوي التدريجي مقارنة بالبروجسترون، وليس بناء على ترتيب ظهورها في المعالجة (الجدول 6).

إن الأغلبية الكلية للمواد البروجستاتية الصنعية غير مستطبة في بداية الحمل لسببين:

1. يعتقد أنها تحرض ازدواجية جنسية لدى الأجنة.
2. إن مسؤوليتها عن إحداث بعض التشوهات الخلقية لا تزال خاضعة للنقاش.

Classe chimique			Nomenclature	Effets extra-gestatifs			Dosage des comprimés (mg)	Spécialité	Laboratoire
				Endomètre	Inhibition de l'ovulation	température basale			
Groupe pregnane	progestérone		progestérone	+	±	+	100	utrogestan	BESINS-ISCOVESCO
Groupe pregnane	dérivés proches de la progestérone		médrogestone	++	0	+	5	colprone 5	WYETH FRANCE
Groupe pregnane	dérivés proches de la progestérone		6-déhydro rétroprogestérone = dydrogestérone	+	0	0	10	duphaston	DUPHAR
Groupe pregnane	dérivés proches de la progestérone	Norprogesterone	démégestone	++	+	+	0,5	lutionex	ROUSSEL
Groupe pregnane	dérivés proches de la progestérone	Norprogesterone	promégestone	++	++	+	0,125 0,250 0,500	surgestone	CASSENNE
Groupe pregnane	dérivés proches de la progestérone	Norprogesterone	acétate de nomegestrol	+	++	+	5	lutenyl	THERAMEX
Groupe pregnane	dérivés de la 17 α-hydroxy-progestérone		acétate de médroxy-progestérone	++	++	+	10 500	farlutal	FARMITALIA CARLO ERBA
Groupe pregnane	dérivés de la 17 α-hydroxy-progestérone		acétate de médroxy-progestérone	++	++	+	200	prodasone	UPJOHN
Groupe pregnane	dérivés de la 17 α-hydroxy-progestérone		acétate de chlormadinone	++	++	+	2 5	luteran	SOLYMES
Groupe pregnane	dérivés de la 17 α-hydroxy-progestérone		acétate de cyprotérone	++	++	+	50	androcur	SCHERING
Groupe estrane	nor-androstanes		diacétate d'éthynodiol	+++	+	+	2	lutometrodiol	SEARLE
Groupe estrane	nor-androstanes		diacétate d'éthynodiol	+++	+	+	20	lutometrodiol fort	SEARLE
Groupe estrane	nor-androstanes		lynestrénol	+++	++	+	5	orgametril	ORGANON
Groupe estrane	nor-androstanes		noréthistérone = noréthindrone	+++	++	+	5	norluten	SMITH KLINE ET FRENCH
Groupe estrane	nor-androstanes		noréthistérone = noréthindrone	+++	++	+	20	norfor	SMITH KLINE ET FRENCH
Groupe estrane	nor-androstanes		acétate de noréthistérone	+++	++	+	10	primolut-nor	SCHERING

الجدول 6: البروجسترونات البديلة الفعالة عن طريق الفم

+: قوة البروجسترونات البديلة مقارنة مع البروجسترونات الطبيعية، البروجسترونات البديلة في معظمها تعتبر مضادة استطباب خلال الحمل

أولاً: الجزيئات القريبة من البروجسترون (p.s1):

1) مماثلات البروجسترون:

الريتروبروجسترون retroprogesterone (أو الديهيدروجسترون) هو جزيئة بروجسترون معدلة بشكل كبير (6-هيدرو-ريتروبروجسترون) ولكن التوجه الفراغي معاكس لما هو الحال في البروجسترون الطبيعي. وهذا التعديل الكيميائي المجسم يجعل المركب فعالاً عن طريق الفم، ويحتفظ بجميع خواص البروجسترون باستثناء التأثيرات المركزية.

- الاحتفاظ بالقدرة على حفظ الحمل.
- الاحتفاظ بالخواص خارج الحملية المحيطية: التأثير الإفرازي على بطانة الرحم بشكل خاص، المشابه في خواصه للبروجسترون الطبيعي.
- اختفاء التأثيرات المركزية: بالجرعات العلاجية التقليدية، المركب ليس مولداً للحرارة ولا مثبطاً للإباضة.

2) يؤدي الميدروجيستون medrogestone إلى تحول إفرازي ممتاز في بطانة الرحم: ليس له تأثيرات أندروجينية ولا تأثير مضاد لموجهات الأقناد.

3) مشتقات النور بروجسترون norprogesterone: إزالة مجموعة الميتيل من الموقع 19 -بيتا في جزيئة البروجسترون.

- للديميجيستون demegestone جميع الخواص البيولوجية للبروجسترون الطبيعي. وهو مركب فعال جداً، 1 ملغ من الديميجيستون، عن طريق الفم، له نفس فعالية 10 ملغ بروجسترون بالطريق العضلي. الاستطبابات مشابهة لاستطبابات البروجسترون الطبيعي.
- يتميز promegestone بألفة مرتفعة جداً وانتقائية لمستقبل البروجسترون، لدرجة أنه أصبح الواسم الانتقائي لهذا المستقبل. تفسر هذه الألفة البروجسترونية والمحاكية للبروجسترونية فعاليته التي تزيد بـ 20-50 ضعفاً على عن فعالية البروجسترون الطبيعي بحسب التأثير المعتبر. وهذه الفعالية، التي تتراوح بين

الـضعف والـتأثير المـضاد-الإسـتروجيني القـوي، نقـية جـداً، لا يـرتبط البروميجيـستون عملـياً بالمـستقبلات الأندروجينـية والغلوكوكورتيكوئـيدية والكورتيكوئيدية المعدنية.

- Acetate de Nomegestrol: لـه ألفـة لوتينية قـوية وكذلك تأثير مضاد إستروجيني يـزيد علـى تـأثير أسيتات الكلورماديـنون chlormadinone. كمـا يـبدي تـأثيراً هامـاً مضاداً لموجهات الأقناد على الرغم من غياب الفعالية الأندروجينيبة.

ليس لهذه الجزيئات القريبة من البروجسترون تأثير استقلابي عملياً.

ثانياً: مشتقات 17-ألفا هيدروكسي البروجسترون P.S2:

تعـدل إضـافة ذرة أوكـسجين في المواقـع 17-بشكل كبير استقلاب هذه المركبات وبالتالي التـأثيرات البيولوجـية لهذه المشتقات. يسهل وجود مجموعتي أوكسيجين قريبتين (C17 و C20) انفـصال السلـسلة الجانبـية مـع إمكانـية تـشكل التـستوستيرون أو مركـب قريـب منه. ويـؤدي هـذا الـتأثير الأندروجـيني إلى تـذكير حـيوان المخبر ويفـسر سـبب كـون إعطـاء المركبات البروجسترونية الصنعية غير تستطب للمرأة أثناء الحمل.

يمكن تلخيص خواص مجموعة **P.S** بالشكل التالي:

- تـأثير حملـي: لا يمكـن استعمالها في حال وجوده، بسبب الخطر النظري لتذكير الجنين، وذلك مضاد استطباب أثناء الحمل.
- الخـواص المحيطـية خـارج الحملـية: وهـي أقـوى وأشـد بكـثير مـن خـواص البروجسترون بجرعات معادلة على بطانة الرحم.
- أمـا الـتأثيرات المركـزية فهـي تعتـبر مركبات مـولدة للحـرارة. وهـي تتمـتع بقـدرة مضادة للإباضة أكبر بكثير من قوة البروجسترون.

وهـي مـواد يمكن استخدامها عن طريق الفم في الجزء الثاني من الدورة من أجل مساعدة الجسم الأصـفر المنهك، وذلـك بـسبب تأثيرهـا الجيد علـى بطانـة الـرحم. كمـا تستخدم

كمثبطات للإباضة. بسبب قوتها الأندروجينية المرتبطة باستقلابها فهي تستعمل بحذر أثناء الحمل، حتى في المعالجة الطويلة خارج الحمل.

إن التأثيرات الاستقلابية لهذه الفئة من المركبات البروجستاتية الصنعية ضعيفة جداً، ولم يلاحظ أي تأثير هام على الاستقلاب السكري ولا الشحوم الثلاثية ولا جزيئات الكولسترول.

تؤدي أسيتات الميدروكسي بروجسترون فقط إلى زيادة في البلازمينوجين وإمكانية إحداث فرط توتر شرياني H.T.A وذلك بسبب خواصها ذات النمط الستيروئيدي السكري.

تشغل أسيتات السيبروتيرون مكاناً منفصلاً. ولو كانت تستخدم بشكل أساسي من أجل خواصها المضادة للأندروجين، لهذا الستيروئيد تأثير بروجستروني أقوى 100 ضعف من تأثير البروجسترون عن طريق الفم بمائة ضعف. يفسر هذا التأثير البروجستروني ضرورة إضافة إستروجيني إليه بشكل تالٍ أو متحد معه، من أجل عدم تحريض اضطرابات الدورة.

ثالثاً: النور ستيروئيدات (النور-أندروستانات) (PS3) nor-androstanes:

لاحظ الفيزيولوجيون أن التستوسترون له في مستوى مبتدئ بعض الخواص البروجسترونية، على بطانة الرحم بشكل خاص. وبالتالي فقد نشأ توجه بحثي اعتباراً من هذه الجزيئة، حاول تعديل الجزيئة من أجل زيادة الخواص البروجسترونية وإنقاص القوة الأندروجينية في نفس الوقت. وقد أمكن تحقيق خطوة أساسية وهي عزل 19-نور تستوسترون (تشير nor إلى اختفاء الجذر، وبالتالي فإن 19-نور تستوسترون تشير جذر 19-ميثيل من التستوسترون). ومن هنا ولدت سلسلة النور-أندروستانات التي تتضمن بعض الخواص البروجسترونية القوية، ولكنها لسوء الحظ قريبة جداً من بنية التستوسترون، الأندروجين القوي: وبالتالي الخطر الحقيقي لتذكير الجنين البشري في حالة إعطائه للمرأة الحامل حتى لدى بعض الأشخاص المحضرين سابقاً في حالة العلاج

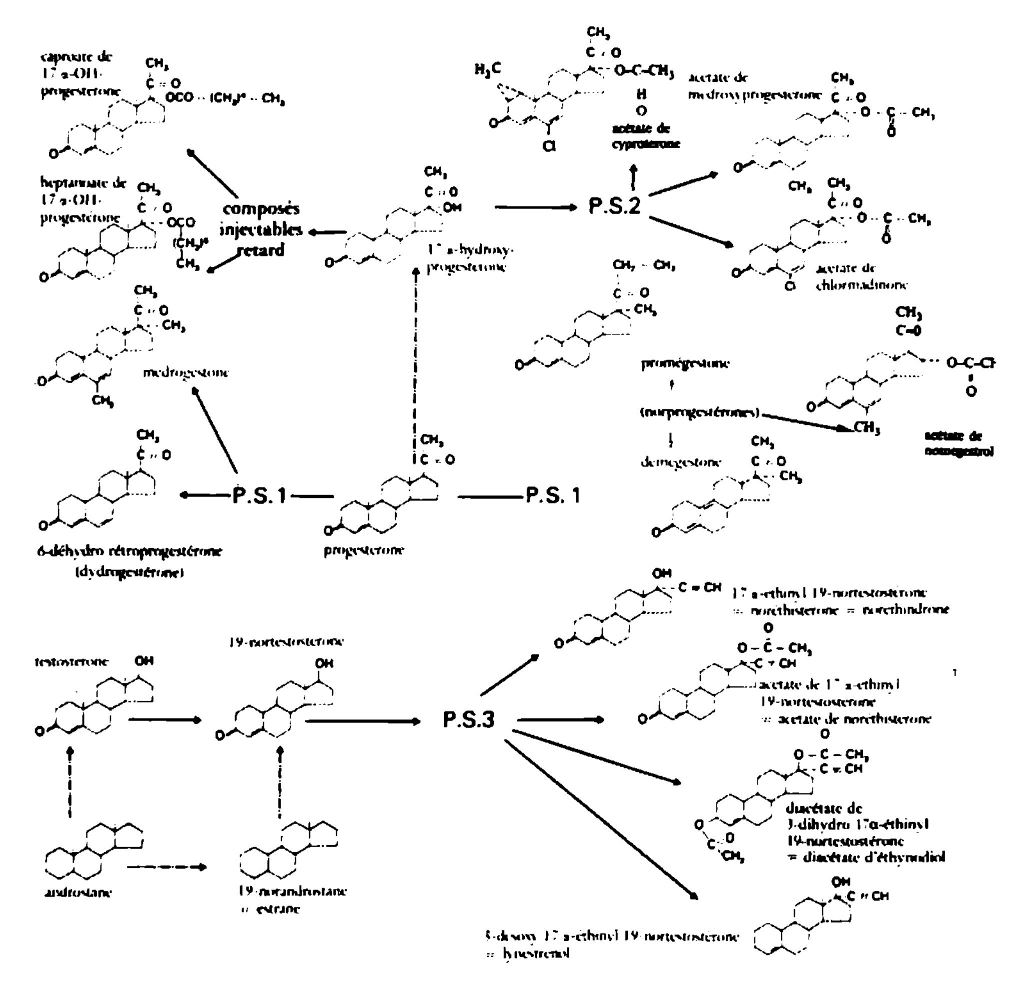
المطـول، إن كلمـة نـور-تـستوسترون، لا تجعـل الطبـيب يفكـر بإمكانـية الـتأثيرات الأندروجينية، تستخدم بعض المختبرات في تسميتها اسم نواة الأستران، ونحصل على هذه الأخيـرة (18 كـربون) بإزالـة C1 مـن نـواة الأندروسـتان (19 كـربون): إن Iynestrenol وmethyl-estrenolone همـا نـور-أندروسـتانات لـيس لهمـا أي تـأثير إسـتروجيني، إن الستيروئيدات ذات الحلقة A غير المشبعة هي الوحيدة التي لها التأثير الأخير.

يمكن تلخيص خواص المركبات البروجستاتية الصنعية **P.S** لهذه المجموعة (الصورة 29):

- تـأثير حملي: لا يمكن استخدامه عند وجود حمل بسبب الخطر الحقيقي لتذكير الجنين في **حالـة** إعطاء المنتج للمرأة الحامل. إن الملاحظات المنشورة عن تذكير الجنين البشري من الجنس الأنثوي بسبب إعطاء P.S أثناء الحمل ناتجة عملياً عن النور-إيتيستيرون norethisterone.
- **الخواص المحيطية خارج الحملية:** وهي قوية وملحوظة في مستوى بطانة الرحم، إفراز شديد ثم ضمور غدي وسقوط ملحوظ في السداة. للمركبات الستيروئيدية الصنعية لهذه المجموعة التأثير البطاني الرحمي الأكثر وضوحاً.
- التأثيرات المركزية: تأثير مولد للحرارة، وتأثير قوي مضاد للإباضة.

هـي مـركبات تـستخدم بـشكل مفـضل مـن أجـل إرقـاء دمـوي رحمـي سـريع (بـسبب اسـتقلابها إلى نـور-إيتيـستيرون norethisterone، وبالتالـي ممارسـتها تـأثيراً علاجـياً بروجـسترونياً) ولكـن لفـترة عـلاج قـصيرة الأمـد بـسبب الظهـور غـير المتوقع للـتأثيرات الأندروجينية. كما تستخدم كمثبطات للإباضة.وأخيراً يجب الإشارة إلى خاصتين للنور-أندروستانات:

- مـن بـين المـركبات البروجستاتية لهذه المجموعة فإن النورإيتيستيرون هو الوحيد القادر علـى مـستقبلات البروجسترون. أما المركبات الأخرى (الليـنيسترويـنول، دي أسيتات الإيثيـنوديول، أسـيتات النورإيتيـستيرون) فهـي طلـيعة عقـارات، لأنهـا تـستقلب في البداية إلى نور إيتيسترون الذي يمارس تأثيراً علاجياً بروجسترونياً.



الصورة 29 : بنية الهرمونات البروجسترتانية الحقنية والفموية الفعالة

- تبدو أسيتات النور إيتيستيرون تجريبياً أقل أندروجينية من النور إيتيستيرون، لأنها تستقلب بشكل أصعب إلى أندروجينات قوية، ولأن تأثيرها أقوى بمرتين من أجل جرعة معادلة.

للنور-أندروستيرانات التأثيرات الاستقلابية الأكثر وضوحاً من بين المركبات البروجسترونية الصنعية. إذا كان بعضها يخفض الشحوم الثلاثية، فإن لها سيئة في أنها

تخفض HDL-كولسترول (النورإيتيسيترونnorethisterone -الليتيسترينول lynesternol) وتحدث فرطاً في إنسولين الدم.

يزيد النور إيتيستيرون وأسيتاته البلازمينوجين. تحرض هذه الستيروئيدات وكذلك أسيتات الإيتينوديول الاحتباس المائي. وأخيراً، يستطيع الليتيسترينول أن يخفض مضاد الترومبين III.

باختصار، يوجد لدينا مجموعتان كبيرتان من المواد البروجسترونية فيما يتعلق بالتأثير على بطانة الرحم:

- *من جهة، مشتقات النور إيتيستيرون، الفعالة بسرعة عن طريق الفم والقوية جداً، ولكن لا ينبغي استخدامها لفترات طويلة بسبب تأثيراتها الأندروجينية غير المرغوبة التي قد تظهر.*
- *ومن جهة أخرى، البروجسترون، الأقل فعالية والذي يؤثر بسرعة أقل، ولكن لوقت أطول ودون تأثيرات غير مرغوبة.*

بين هذين التصنيفين، توجد مجموعتان وسطيتان:

- *الجزيئات القريبة من البروجسترون التي تحدث عن طريق الفم تأثيرات باطن رحمية مشابهة لتأثيرات البروجسترون الطبيعي.*
- *مشتقات 17-هيدروكسي بروجسترورن، ذات التأثير القوي على بطانة الرحم التي تتوضع بين قوتي تأثير المجموعتين الرئيستين.*

الفصل السادس

المشاركات

تحتوي مشاركات الستيروئيدات الجنسية المستخدمة في المعالجة على جميع الإستروجينات. وبالتالي فهي مشاركات إسترو-بروجستاتية وإسترو-أندروجينية ذات استطبابات محددة بدقة. سنتطرق إلى أغلبها في الفصل الذي يتعلق بالاستطباب.

المشاركات الإسترو- بروجسترونية Estro-progestatives:

تستخدم من أجل 4 أنواع من الاستطبابات:

1. الإسترو-بروجسترونية المثبطة للإباضة، بهدف منع الحمل، وقد فصلت في فصل منع الحمل الهرموني.
2. الإسترو-بروجسترونية المعطاة عن طريق الفم ذات الهدف العلاجي بشكل خاص. وسنتطرق إليها في نطاق الاستخدام العلاجي للمركبات الإسترو-بروجسترونية.
3. المشاركات الإسترو- بروجسترونية الحقنية، والمصممة بشكل خاص للوقاية الهرمونية خلال الأشهر الأولى من الحمل، سواء لهدف وقائي أثناء الحمل مفرط الخطورة، أو لهدف علاجي لدى التهديد بالإجهاض. يعرض الجدول VII المشاركة الوحيدة الإسترو-بروجسترونية الحقنية المستخدمة حالياً.

نذكر أنه تم تقدير فائدة هذه المشاركة الإسترو- بروجسترونية مقارنة بالمشتقات الحقنية للبروجسترون في حماية الحمل بشكل مختلف من قبل المؤلفين. يحتج بعضهم على قيمته وحتى إنه يقول بعدم فائدة أي معالجة هرمونية من هذا النمط.

Pngesterone 10 mg + estrone 1 mg

الجدول 7: المشاركة الوحيدة الاستروبروجسترونية الفعالة

المشاركات الإسترو-أندروجينية Estro-Androgeniques:

للأندروجينات تأثيرات فيزيولوجية معينة على المرأة. وهي مسؤولة عن تطورات الجريبات الشعرية والبظر والشفرين الكبيرين، التي تشكل المستقبلات الأندروجينية الرئيسية للعضوية الأنثوية.

بالمقابل، لا يوجد استطباب عملياً لاستخدام الأندروجينات في المعالجة لدى المرأة في فترة الفعالية التناسلية. لا يمكن تصور استخدامها إلا في بعض اضطرابات سن اليأس، بسبب الخاصة البنائية والديناميكية لهذه الهرمونات، وهو الاستطباب الذي يرفضه البعض.

عند استخدامها لدى المرأة في سن اليأس، ترفق الأندروجينات غالباً مع الإستروجينات. وبسبب هذا الاستطباب الوحيد والخاضع للنقاش، فإنه يتم استخدام هذه المشاركات الإسترو-أندروجينية في معالجة سن الياس.

التسمية المشتركة	Voie d'absorption	Dosage	Spécialité	Laboratoire
Bromocriptine	per os	5 mg	parlodel	SANDOZ
Dexaméthasone	per os	0,5 mg	décadron	MERCK, SHARP et DOHME-CHIBRET
			dectancyl	ROUSSEL
Mifepristone	per os	200 mg	mifegyne	ROUSSEL
Gel de progestérone	percutanée	1 g progestérone pour 100 g	* progestogel	BESINS-ISCOVESCO
Danazol	per-os	200 mg	danatrol	STERLING-WHINTHROP SA
		100 mg	mastodanatrol	
Citrate de clomifène	per os	50 mg	pergotime	SERONO FRANCE
			clomid	MERRELL
Citrate de tamoxifène	per os	10 mg 20 mg	tamofène	ROGER BELLON
			nolvadex	ICI-PHARMA
Gonadotrophines « ménopausales » (HMG)	I.M.	75 U.I. FSH	humegon	ORGANON
		+ 75 U.I. LH	inductor	PHARMAGYNE
			neopergonal	SERONO FRANCE
FSH « pure » (HMG/FSH)	I.M.	75 U.I. FSH	fertiline	PHARMAGYNE
			metrodine	SERONO FRANCE
Gonadotrophines chorioniques (HCG)	I.M.	500 U.I. 1 500 U.I. 5 000 U.I.	gonadotrophines chorioniques « ENDO »	ORGANON

الجدول 8: بعض المركبات الأخرى الهرمونية المستخدمة في مجال غدد الصم النسائية

الفصل السابع

محرضات الإباضة

هي مواد مصممة لحث الإباضة بعد تحريض النضج الجريبي الضروري مسبقاً. ولها استطبابان:

- تحريض الإباضة عندما لا تكون عفوية أو عندما تحدث بشكل غير منتظم.

- الحصول على جسم أصفر وظيفي بشكل أفضل بعد إباضة من نوعية أفضل لدى مرأة تبيض عفوياً، ولكنها تبدي عجزاً في الجسم الأصفر.

يمكن تصنيف هذه العقارات في مجموعتين:

❖ الحاثات التي تؤثر وتحرض إفراز موجهات الأقناد داخلية المنشأ، أي بآلية تأثير مركزية:

مهادية: سيترات الكلوميفين، سيترات التاموكسيفين.

نخامية: الغونادوريلين gonadoreline (LH-RH) النبضي.

❖ الحاثات التي تنسب إلى موجهات الأقناد داخلية المنشأ، والتي تؤثر بشكل مباشر على المبيض، أي موجهات الأقناد البشرية.

الحاثات ذات الفعل المركزي:

I. سيترات الكلوميفين:

المركب الذي نعرف عنه المعلومات الأكثر والخبرة الأكبر. وهو مركب كيميائي.بنيته الكيميائية قريبة من بنية الإستروجينات الصنعية اللاستيروئيدية، يقدم بشكل مضغوطات 50 ملغ.

1) طريقة التأثير:

تم تحديد التأثير المركزي للمادة، ويرتبط بخواصها المضادة للإستروجين التي تمارسها في مستوى المواقع المهادية المستقبلة للإستروجين. وقد أمكن إثبات التأثير المركزي بواسطة المعايرة المناعية-الإشعاعية لموجهات الأقناد:

يتبع إعطاء الكلوميفين منذ اليوم الثالث أو الرابع للمعالجة زيادة عابرة في FSH وLH البلازميين (قمة كلوميفينية)، وتسبق ببضعة أيام قمة قبل إباضية طبيعية لموجهات الأقناد.

تستخدم هذه الخاصة في كشف قيم موجهات الأقناد داخلية المنشأ من أجل اختبار تفاعلية المحور المهادي-النخامي لدى الجنسين شرط أن تكون الأقناد طبيعية. وهذا اختبار الكلوميفين الذي ما زال تطبيقه العملي محدوداً.

2) الاستطبابات:

تسمح آلية التأثير بفهم أن:

- يبقى الكلوميفين دون تأثير في حالة التخرّب العضوي أو الوظيفي للمهاد أو النخامى حيث من الضروري الاستفادة من التكامل الوظيفي لهذه البنى.
- بسبب أهمية الدور الذي تلعبه خواصه المضادة للإستروجين في فعاليته، يؤثر الكلوميفين بشكل أفضل بكثير عند وجود كميات ملحوظة من الإستروجينات الجائلة (نزف رحمي وظيفي اعتيادي) من وجود كميات قليلة من الإستروجين لانقطاع طمث شديد.

3) الجرعات والسلوك العلاجي:

الجرعة اليومية هي 50 ملغ يومياً لمدة 5 أيام اعتباراً من اليوم 3' أو 5' الذي يلي بدء النزف، سواء كان عفوياً أو محرضاً. وعند حدوث ذلك، تحدث الإباضة في تاريخ متغير جداً وغير متوقع، أحياناً بشكل مبكر، وأحياناً بعد 15 يوماً من تناول آخر مضغوطة. في حال فشل المعالجة بهذه الجرعة في دورتين أو 3 دورات متتالية وفي غياب ظواهر عدم التحمل، يسمح باستخدام جرعات أعلى بشرط المراقبة المكثفة والمتنقلة أيضاً.

4) النتائج:

تؤدي المعالجة بالكلوميفين إلى ثلاثة أنواع من الاستجابة:

- الغياب الكلي للاستجابة.
- استجابة غير كاملة: ظهور قمة كلوميفينية، وعدم ظهور قمة قبل-إباضية لموجهات الأقناد.
- لا تحدث إباضة، وإنما إفراز بسيط للإستروجينات من قبل المبيض. ويؤكد ذلك حدوث النزف الحرمان.
- استجابة كاملة: إباضة متبوعة بدورات أو حمل.

5) التأثيرات غير المرغوبة والاختلاطات:

إن التأثيرات الثانوية بهذه الجرعات أصغرية، وتعتمد على الحالة الشخصية. حيث يمكن حدوث هبات حرارية، حيث تلازم الخواص المضادة للإستروجين الخاصة بالمركب، أما الحدث المتواتر غالباً فهو من طبيعة عينية (انطباع أن الرؤية ضبابية). نلاحظ أخيراً وبشكل نادر جداً غثياناً وآلام رأس، وكل هذه الحوادث قليلة الشيوع وليست شديدة وتختفي عند إيقاف المعالجة. وعلى الرغم من أنها أندر بكثير من السابقة، فإن فرط التحريض المبيضي محتمل دائماً ويمكن أن تصل شدته إلى الشدة التي نلاحظها مع HMG. ومنذ اعتماد جرعة ضعيفة وفعالة، أصبحت تأخذ مظهرين أساسيين: الآلام البطنية

الحوضية من نوع آلام الثقل، مع فرط اغتذاء مبيضي مؤلم من جهة، ومن جهة أخرى الحمول المتعددة.

لا تلاحظ هذه الحوادث، (التي ما زلنا نشاهدها على الرغم من الجرعات الضعيفة المستخدمة) عملياً إلا على المبيض غير الوظيفي زائد الحجم التصلبي-الكيسي، إن حوادث الحمل المتعدد التي يحدثها الكلوميفين أكثر شيوعاً بـ 3 أضعاف مما يحدث لدى النساء الأخريات. وهذا يشير لمرة أخرى إلى الضرورة المطلقة لمعرفة الحالة الوظيفية المبيضية قبل الشروع بالمعالجة بواسطة الحاثات القوية للإباضة. لم يحدد وجود أي تأثير مشوه للكلوميفين.

II. سيترات التاموكسفين:

يوجد بشكل مضغوطات 10 و20 ملغ وللتاموكسيفين تأثير رئيسي وهو تأثيره المضاد للإستروجين. ويبدو أنه يتداخل مع المستقبلات الإستروجينية النسيجية، لا تستطيع الإستروجينات داخلية المنشأ عندها أن تحرض النسج الهدف.

يستخدم هذا التأثير المحيطي (في الفطام) الإستروجيني في حالة سرطان الثدي، الذي يمثل الاستطباب الرئيسي لهذا المنتج. ولكن التاموكسيفين يمارس نفس التأثير في مستوى المواقع المهادية المستقبلة للإستروجينات، وهذا ما يفسر الخواص المحرضة للإباضة بآلية مشابهة لآلية الكلوميفين. كما يمكن استخدامه بشكل فعال في شذوذات الإباضة أو عدم الكفاية اللوتينية.

إنه محرض إباضي أقل قوة من الكلوميفين، ولكنه لا يتضمن أي خطر لفرط التحريض المبيضي، وبالتالي يمكن استخدام التاموكسيفين في المقام الأول. علاوة على عدم ضرره.

III. LH-RH:

يسمح اصطناع الديكاببتيد المهادي هذا باستخدامه السريري ضمن هدف علاجي. تسمح قوته في تحريض إفراز موجهات الأقناد باستخدامه كمحرض إباضة.

الحاثات ذات التأثير المبيضي المباشر:

هي موجهات أقناد ذات منشأ بشري. وهي حاثات مفرطة القوة، ليس لها مشكلة فعالية، وإنما تهديد دائم بفرط التحريض.

I. موجهات الأقناد المشيمية:

تفرز بكميات هامة من قبل المشيمة البشرية، خلال الأشهر الثلاثة الأولى للحمل، يطرح هذا الهرمون في البول بشكله الفعال بيولوجياً. وبواسطة استخلاصه من بول المرأة الحامل وتنقيته، نحصل على مستحضرات موجهات الأقناد المشيمية (التي تدعى اختصاراً HCG) والتي تستخدم بالطريق العضلي حصراً، أمبولات حاوية على 500 و1500 و5000 وحدة دولية.

الاستطبابات:

إن التأثير البيولوجي لـ HCG مشابه لتأثير LH، ونستخدمه عندما نرغب في الحصول على تأثير LH فقط (لأن هذا المستحضر، وبسبب منشئه، لا يحوي على أي FSH).

لا يمكن تحضير LH النخامي البشري، بمشكلات الحصول عليه، بكميات هامة.

يوجد استطبابان لاستخدام هذا المستحضر لدى المرأة:

1) **في الإباضة:** حيث يعمل على إطلاق الإباضة بواسطة حقن HCG (الذي يحدث إفراغ LH كاذب) بعد التحضير بواسطة HMG.

2) **تعزيز الفعالية الإفرازية للجسم الأصفر:** ولاسيما بعد الإباضة التي يتم الحصول عليها بواسطة الحاثات. يستخدم هذا التأثير أيضاً من قبل بعض المؤلفين في بداية الحمل.

II. موجهات الأقناد "التالية لسن اليأس":

لا يتم كبح الإفراز النخامي لموجهات الأقناد لدى المرأة في سن اليأس بسبب اختفاء الجزء الرئيسي من الستيروئيدات الجائلة. حيث تطرح هذه الحاثات، التي تفرز بكميات كبيرة، في البول بشكل فعال حيوياً.

يسمح استخلاص وتنقية بول النساء في سن اليأس بالحصول على مستحضرات لها فعالية FSH وLH توجد بشكل أمبولات حقنية بالطريق العضلي فقط.

يوجد نوعان متوافران من هذا المستحضر:

- مشاركة بين FSH وLH البوليين بجرعة 75 وحدة دولية من كل هرمون أو "HMG" التقليدي.
- محضر لـ FSH البولي فقط بجرعة 75 وحدة دولية أو "FSH النقي".

طريقة التأثير:

تؤثر مباشرة على المبيض كموجهات الأقناد داخلية المنشأ. يحرض HMG النضج الجريبي (تأثير FSH)، وكذلك إفراز الإستروجينات بواسطة الجريبات التي تتطور (تأثير LH). عندما يحدث النضج الجريبي، يحرض إعطاؤه الذورة قبل الإباضية لـ LH مما يطلق الإباضة.

الاستطبابات:

على الرغم من وجود تأثير مضاعف لـ FSH وLH، فإنه لا يتم استخدام HMG إلا من أجل تأثيره FSH (وقد رأينا أنه يتم استخدام HCG عندما نرغب في الحصول على تأثير LH). إن تأثير LH الذي لا يمكن فصله عن مستحضراته ليس مزعجاً من وجهة النظر العملية، لأن هذين الهرمونين يوجدان معاً في العضوية.

لا يوجد حالياً إلا استطبابان لاستخدام هذه المستحضرات:

- **اختبار HMG في انقطاع الطمث.**
- **معالجة بعض حالات العقم الأنثوية.**
- عدم الإباضة: بالنظر إلى إلزامية وخطر المعالجة بهذه الأدوية، فإن لها استطباباً وحيداً وهو حالات عدم الإباضة المعندة على المحرضات الأضعف، وفقط عندما يطرح ذلك مشكلة عدم خصوبة.

- تحسين الوظيفة الغدية الصماوية للمبيض: يشابه تأثير HMG الإفرازات داخلية المنشأ، سواء من حيث تحسين الآح العنقي (بتواسط زيادة الإستروجينات قبل الإباضية) أو للحصول على جسم أصفر ذي نوعية أفضل بعد تحريض النشوء الجريبي.
- برمجة التمنية الصنعية مع أخذ الطور الجريبي الناتج عن HMG بعين الاعتبار، ثم الإطلاق الإباضي بواسطة HCG مع برمجة التمنية في فترة محددة بدقة بالتوافق مع حقن HCG.
- فرط التحريض المراقب في نطاق التخصيب الصنعي من أجل زيادة عدد الخلايا البيضية المتاحة. وبالتالي يوجد خياران محتملان بين المستحضرات المختلفة لموجهات الأقناد (التالية لتوقف الطمث). وهما HMG التقليدي المستخدم بشكل أوسع، عندما يكون إفراز موجهي الأقناد غائباً (توقف الطمث) أو عند وجوده بشكل متناسق (نسبة LH\FSH قريبة من 1). يستطب FSH النقي عندما تكون قيم LH داخلية المنشأ أكثر ارتفاعاً مع نسبة LH\FSH أقل من 1، مثلاً في المبايض المتصلبة-متعددة الكييسات.

الجرعات وطريقة الإعطاء:

لا نستطيع أن نثبتها ولا أن نتوقعها، حيث تتغير من مريضة إلى أخرى ومن دورة علاجية إلى أخرى لدى نفس المريضة. وإن المشكلة هي تحديد مرحلة النضج الجريبي الكافية تحت HMG. إذا كانت غير كافية، فإن إعطاء HCG لا يحرض الإباضة، وبالمقابل عندما يكون النضج متقدماً جداً، فإن حقن HCG يحرض الإباضة، وظواهر فرط تحريض ذات خطورة غير متوقعة.

تعتمد مراقبة النضج الجريبي على:

- **كمية الإستروجين المفرز بتأثير HMG:** وذلك سريرياً (بواسطة الخواص العنقية - درجة انفتاح العنق وخواص الآح العنقي) وبيولوجياً (بالمعايرة السريعة للإستروجينات البولية أو البلازمية).

- **الإيكو غرافي المبيضي** : الذي يظهر عدد وأبعاد الجريبات التي تمر في مرحلة التطور.

نستنتج أن نتائج المعالجة تتعلق بالاستطباب ونوعية المراقبة وخبرة الطبيب.

النتائج:

إن القوة البيولوجية لهذه المستحضرات مماثلة للدرجة التي نتصور فيها عملياً حدوث إباضة في كل مرة تؤثر فيها على المبايض الحاوية على جريبات أصلية. يجب أن نلاحظ أنه وإن لم تؤد المعالجة إلى حدوث إباضة (مستحضرات HMG غير كافية)، فقد نلاحظ بشكل تالٍ نزفاً ناتجاً عن الإستروجينات المفرزة تحت التحريض.

التأثيرات الثانوية والاختلاطات:

إن المشكلة الرئيسية هي إمكانية حدوث فرط التحريض بعد حقن HCG في حالة الإعطاء الكثيف لمستحضرات HMG ، للدرجة التي تصبح فيها الحدود بين المنطقة الفعالة والمنطقة الخطرة لهذه المستحضرات ضيقة جداً.

تؤدي موجهات الأقناد ذات المنشأ البشري إلى حدوث حالات الحمل المتعدد الشهيرة، والتي تقصدها وسائل الإعلام. إن الحمل المتعدد، الذي يشير إلى الإباضات المتعددة، ليس إلا مظهراً خاصاً لفرط التحريض.

من الممكن استقصاء وتجنب حدوث ذلك بفضل الإيكوغرافي المبيضي الذي يحدد عدد الجريبات الناضجة، قبل انطلاق الإباضة الناتجة عن HCG. كما هي حالة حاثات الإباضة الأخرى، ليس لموجهات الأقناد ذات المنشأ البشري أي تأثير مشوه مبلغ عنه (الصورة 30).

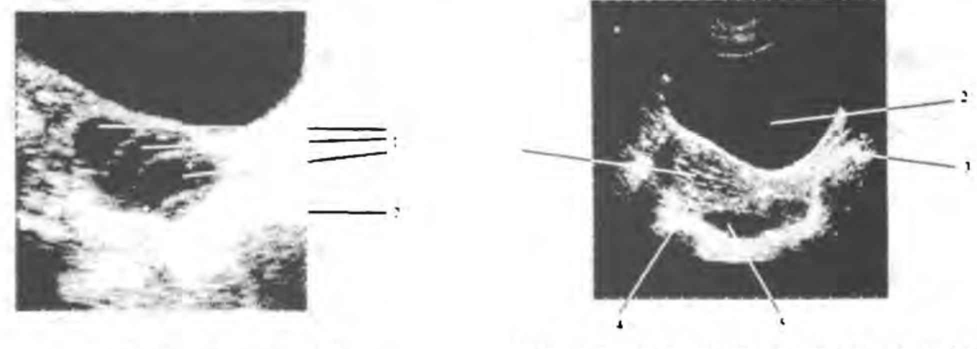
III. فرط التحريض المبيضي:

ينتج فرط التحريض المبيضي عن التحريض الجريبي الشديد الذي يتلو حقن موجهات الأقناد المشيمية. ويمكن أن يشاهد بعد إعطاء سترات الكلوميفين، على المبيض المهيأ مسبقاً أو بعد جرعات مرتفعة، من HMG ، حيث يشكل فرط التحريض المبيضي الخطر الدائم لهذا النوع من المعالجة.

ب) 1. مثانة 2. مبيض أيمن 3. مبيض أيسر 4. الرحم

أ) 1. مثانة 2. القنزعة الحرقفية
3. مبيض أيمن 4. رحم
5. مبيض أيسر

ج) 1. جريبات غير ناضجة 2. جريب ناضج 3. الركام المنتشر 4. مبيض أيسر



ي) 1. (صورة بهيئة حبات القهوة) 2. المثانة 3. المهبل
4. الرحم 5. انضباب السائل الجريبي داخل رتج دوغلاس

د) 1. جريب ناضج 2. ركام المبيضي

الصورة 30 : المشاهد والهيئات الإيكوغرافية لتحريض الإباضة

1. الجداول السريرية المختلفة:

يمكن أن يتضمن فرط التحريض هذا جميع خصائص الخطورة، وهو لا يحدث إلا بعد حقن HCG ويتطور بعد ذلك بشكل مستقل.

يميز تصنيف منظمة الصحة العالمية **3** درجات لشدة فرط التحريض:

آ. فرط التحريض الأصغري (درجة **I**) يتميز بزيادة حجم المبيض (طول المبيض أقل أو يساوي 5 سم) مع ظهور كييسات تعطي شعوراً بالانزعاج البطني الحوضي.

ب. فرط التحريض المعتدل (درجة **II**) يترافق بكييسات مبيضية أكبر حجماً ذات تأثيرات بطنية واضطرابات هضمية (إقياءات، مشكلات العبور الهضمي). قطر المبيض أقل أو يساوي 12 سم.

ج. فرط التحريض الشديد (درجة **III**) يترافق بمبايض كيسية كبيرة الحجم (قطرها يزيد على 12 سم) مع حبن يمكن أن يصل إلى أغشية مصلية أخرى. يمكن أن تترافق الأشكال الأشد مع اضطرابات التخثر وحوادث صمية -خثرية تؤدي في حالات نادرة إلى الوفاة.

2. المنشأ المرضي:

يتظاهر فرط التحريض عادة خلال الأسبوع الذي يلي حقن HCG. يمكن أن يظهر بشكل متأخر أكثر، عادة كنتيجة للانغراس الجنيني مع عودة ظهور HCG الجائل وعودة التحريض المبيضي. يرتبط بفرط اغتذاء مبيضي كيسي بسبب اللوتنة الشديدة للجريبات قبل الإباضية. تترافق الأشكال الأصغرية والمعتدلة بأعراض وظيفية مرتبطة بتطور الكتلة المبيضية وعلامات التخريش الهضمي الارتدادي.

تتميز الأشكال الأشد بظهور نفوذية شعرية منتشرة، وإن العوامل المسؤولة المتضمنة بشكل عام هي بشكل رئيسي:

آ. الإستروجينات المفرزة بشكل شديد من قبل المبايض في حالة فرط التحريض، والتي تتميز بدور يسهل النفوذية الشعرية.

ب. البروستاغلاندينات التي يزداد إنتاجها بزيادة إفراز الإستروجينات.

مهما كان السبب، فإن فرط النفوذية الشعرية يؤدي إلى إنزياح المائي-الشاردي إلى الحيز خارج الوعائي مع نتيجتين رئيستين:

- ظهور الحبن المصلي في المستوى البريتواني مع زيادة الوزن مما يؤدي إلى حدوث حبن ناتج عن النضح، وبشكل أساسي من السطوح المبيضية الراشحة بإفراط.

يمكن أن يصبح هذا الانسكاب هاماً، ويؤدي إلى مشكلات وعائية قلبية ذات منشأ ميكانيكي صرف. يمكن أن يصل الانسكاب إلى المخاطية التأمورية ولا سيما الجنبية، مما يزيد الصعوبات التنفسية والوعائية.

- زيادة الحجم مع زيادة اللزوجة الدموية. يحتمل أن يحدث انخفاض في الدوران الكلوي مع زيادة إعادة امتصاص الماء والصوديوم في مستوى النبيب القريب، تؤدي هذه الاضطرابات، التي تزداد شدتها بسبب فرط الألدوستيرون وزيادة إنتاج الرينين، إلى قلة البول مع انخفاض الإطراح البولي للصوديوم وفرط بوتاسيوم الدم مع ميل للحماض وفرط آزوت الدم.

في الحالات الأشد، يمكن أن يتطور فرط التحريض إلى جدول اضطراب استقلابي شديد مع خطر تناذر شدة تنفسية أو حوادث صمية خثرية. ويساعد حدوث هذه الأخيرة زيادة اللزوجة الدموية واضطراب عوامل التخثر المتعددة. ويبدو أن هذه الحوادث مرتبطة مع القيم المرتفعة للستيروئيدات الجائلة القريبة من القيم المشاهدة تحت المعالجة الإسترو-بروجسترونية أو في الحمل.

3. المعالجة:

I. تتراجع الأشكال الأصغرية والمعتدلة من فرط التحريض عفوياً، و تزول الأعراض عادة مع حدوث الطمث.

II. تتطلب الأشكال المعتدلة المراقبة، لأنها قد تتطور إلى فرط تحريض شديد في حالة الانغراس الجنيني. يمكن أن تتطلب بعض الأشكال المعتدلة "المحدودة" الراحة أو المراقبة مع مراقبة الوزن والتوازن المائي الشاردي.

III. تتطلب الأشكال الشديدة الأولية أو الثانوية إدخال المريضة للمشفى مع مراقبة مائية شاردية متكررة. يجب مقاومة فرط النفوذية الشعرية وتخفيض اللزوجة الدموية ومساعدة انطراح الانصباب.

آ. إن إنقاص النفوذية الشعرية بواسطة استخدام مضادات البروستاغلاندين مخيب للآمال، لأنه لا يمنع ظهور الانصباب المصلي. كما لا ينصح باستخدام بعض مضادات الالتهاب ذات التأثير المشوه المحتمل في اللحظة التي لا يمكن معرفة حدوث الانغراس فيها. لا تشكل المعالجة بالستيروئيدات إلا معالجة مساعدة.

ب. يجب أن يتم الحفاظ على الكتلة الدموية بشكل مبكر، لأن الحفاظ على حجم الدم الطبيعي أساسي من أجل الحفاظ على التوازن الكلوي.

ج. ينصح بالعديد من الطرق من أجل تفريغ الانصباب المصلي. ربما يكون تحديد الوارد المائي فعالاً من أجل إنقاص حدوث الحبن، ولكنه لا يؤثر بفعالية على الانصباب الحادث سابقاً. إن لاستخدام مدرات من نمط الألدوستيرون نفس المساوئ والأخطار في مفاقمة زيادة اللزوجة الدموية.

يعتبر الخزع التفريغي المعالجة الحاسمة للانصباب. يجب إجراؤه تحت الإيكوغرافي من أجل تجنب جرح جدار المبيض مفرط الاغتذاء. يجب إجراء التفريغ بحذر تحت المراقبة والتعويض المحتمل للبروتينات البلازمية، وله تأثير ملحوظ على الأعراض الرئيسية، ويؤدي إلى تحسن ثم اختفاء أعراض فرط التحريض.

إن خطر الاختلاطات الصمية-الخثرية لا يسوغ الاستخدام المباشر لمضادات التخثر، إنما يجب استقصاؤه ويصحح فرط قابلية التخثر المحتمل بشكل منهجي.

وأخيراً، الاختلاطات الجراحية نادرة. وتتمثل بشكل رئيسي بالانفتاق الجريبي النزفي أو انفتال مبيضي كيسي. لا ينبغي اتخاذ القرار الجراحي إلا بحذر تجاه الحادثتين السابقتين لأن أي تدخل على المبايض كبيرة الحجم والنازفة والهشة يتضمن خطراً عالياً بالانتهاء بحالة تعقيم ثنائية الجانب.

في جميع الحالات، يجب على الطبيب أن يتذكر أن مريضته تخضع لمعالجة بـ HMG من أجل مراقبة الإباضة الناتجة عن فرط التحريض المحتمل عن كثب، والحكم على شدة فرط الإباضة. ورفض التدخل الجراحي في وقت غير مناسب ذو التأثير المدمر غالباً عندما يكون الطبيب قليل المعرفة بهذا النوع من المعالجة.

IV. التسميات والمعاني المختلفة:

التسمية الحديثة:

LH-RH: متعدد ببتيد مهادي مسؤول عن الإفراز والإطلاق النخامي لـ FSH وLH.

FSH: (المحرض النخامي الجريبي) يعبر عن القيم بالوحدات الدولية. تحدد الوحدة الدولية U.I بحسب الفعالية البيولوجية لمعيار عالمي. وهو مستحضر لـ HMG.

LH: (المحرض النخامي اللوتيني) يعبر عن القيم أيضاً بالوحدات الدولية UI والتي تحدد بحسب فعالية LH لنفس المستحضر المعياري لـ HMG، ويستعمل اختصار U.I HMG.

يجب ملاحظة أن فعالية FSH وفعالية LH لمستحضر HMG معياري منفصلتان.

HMG: (Human Menopausal Gonadotropine): موجه الأقناد في فترة سن اليأس. مستحضر علاجي حاوٍ على فعالية FSH وLH بشكل منفصل مستخلص من بول النساء متوقفات الطمث (سن اليأس).

HMG-FSH أو FSH النقي: مستحضر علاجي له تأثير FSH، والمعزول اعتباراً من بول النساء متوقفات الطمث (سن اليأس).

HCG: موجه الأقناد المشيمي البشري: ويعبر عن القيم بالوحدات الدولية. تحدد هذه القيم بحسب معيار عالمي لـ HCG. وبالتالي فهي مختلفة عن الوحدات الدولية لـ FSH وLH.

HCG له خواص بيولوجية ومناعية مشابهة لخواص LH: وبالتالي من الطبيعي وجود تعادل بين UI.LH.HMG وUI.HCG. المعادل المناعي (الذي يوجد خلال المعايرات بالطرق الهرمونية) هو 2.5 وحدة دولية LH من أجل 1 وحدة دولية HCG. أما معادل الفعالية البيولوجية (وهو مستقل تماماً عن الخواص المناعية للجزيئة) فهو غير محدد تماماً.

الباب الثالث

الطبيب أمام الاضطرابات السريرية النسائية

الفصل الثامن

اضطرابات البلوغ

يشير مصطلح البلوغ المستخدم لإعلان ظهور الطمث الأول، إلى بلوغ العضوية واكتساب وظائف التناسل.

قد يشكل السير غير الطبيعي للبلوغ شاغلاً منذ المرحلة الأولى للحياة التناسلية. يجب توخي الحذر في تقييم وعلاج هذه الشذوذات، لأنها قد تخاطر بمستقبل الفتاة.

البلوغ الطبيعي:

يتميز بمجموعة من التظاهرات البيولوجية ثم السريرية التي تتتالى على مدى 2-3 سنوات بين عمر 10 و17 سنة، وتبدأ حوالي عمر 10-11 سنة بشكل عام. يحدد اكتساب المحور المهادي-النخامي القندي لوظيفته البلوغ السريري.

I. الظواهر البيولوجية:

يدخل الجهاز التناسلي في الحالة الوظيفية بآلية عصبية هرمونية. و إن الجهاز التناسلي للطفلة، على الرغم من أنه في حالة راحة، فهو ليس عديم الفعالية تماماً. وقد رأينا على سبيل المثال أن تنكس الجريبات الأصلية يجري بشكل بطيء لدى الفتاة الصغيرة. كما يوجد إفراز قاعدي لـ FSH وLH بشكل ضعيف جداً، ولكن يمكن إثبات وجوده بالمعايرات البلازمية الحساسية. بالمقابل فإن الستيروئيدات البولية ذات منشأ كظري بشكل أساسي.

على المستوى البيولوجي، يتميز البلوغ بارتفاع هام في إفراز موجهات الأقناد اعتباراً من سن 9 سنوات، تحت تأثير الأوامر المهادية. حيث تطلق قيم الحاثات القندية، التي تقترب تدريجياً من القيم لدى المرأة، الوظيفة الغدية الصماوية والخارجية الإفراز للمبيض و لا يزداد إفراز FSH وLH بنفس الطريقة. ففي حين يزداد LH تدريجياً حتى سن 16 سنة. وتتضاعف قيمته 8 مرات تقريباً في هذه الفترة، فإن قيم FSH ترتفع بشكل خاص بين عمر 9-11 سنة، ولا تزداد قيمتها إلا بمقدار ضعفين أو 3 أضعاف.

تحت تأثير هذا التحريض النخامي، يبدأ النضج الجريبي (تأثير FSH) وإن الإفراز الإستروجيني الصرف، على الأقل بدئياً، مسؤول عن ظهور العرضين السريريين الرئيسين:

آ. ظهور الخصائص الجنسية الثانوية (دون الشعرانية).

ب. ظهور درجة معينة من تكاثر بطانة الرحم، ويمكن أن تؤدي تأرجحات هذا الإفراز البدئي إلى نزوف رحمية: الدورات الأولى هي بشكل عام نزوف وظيفية بسيطة تلي الدورات اللاإباضية.

يضاف الإفراز الإندروجيني للسداة المبيضية (تأثير LH) إلى الأندروجينات الكظرية. ويحرض ظهور الشعرانية الجنسية.

لا تبدأ الدورات الطمثية الحقيقية إلا عندما يكتسب إفراز موجهات الأقناد الدورية النهائية. مما يسمح بحدوث الإباضة وتشكل الجسم الأصفر الوظيفي.

وتبقى آلية بدء البلوغ فرضية في الوقت الحالي. ومن المعروف أنها تالية للنضج التدريجي في الجهاز العصبي المركزي والمهاد. إن النخامى والمبايض وظيفية لدى الطفلة، وجاهزة لتستجيب لأي تحريض علوي.

تشير التجربة إلى أن مهاد الحيوان غير الناضج حساس بشكل كبير للكميات الزهيدة من الإستروجينات الجائلة التي تكفي لتثبيط وظيفته (تلقيم راجع سلبي). حيث يرتبط البلوغ بنقص تدريجي في هذه الحساسية مما يسمح بتعديل إفراز LH-RH وبدء عمل النظام النخامي المبيضي.

على الرغم من أنه ليس محدداً بشكل دقيق لدى الإنسان، فإنه لا ينبغي تجاهل تأثير الغدة الصنوبرية ودور المناطق المتعددة للجهاز العصبي المركزي المتصلة بالمهاد، حيث يمكن أن تؤدي الإصابات في هذه البنى إلى شذوذات في البلوغ.

أخيراً، تحرض أجهزة هرمونية أخرى لحظة البلوغ، وهذه حالة الوظائف الدرقية والكظرية، وكذلك إفراز البرولاكتين.

II. الظواهر السريرية:

إن تطور الخصائص الجنسية الثانوية البدئية وظهور الخصائص الجنسية الثانوية وحدوث النزف التناسلي، التي تشكل الظواهر المرئية السريرية للبلوغ، هو أمر تالٍ للارتفاع التدريجي في القيم الجائلة للإستروجينات والأندروجينات بسبب بدء الوظيفة المبيضية.

يتميز بلوغ العضوية بأربع أنماط من التظاهرات:

أ. نضج الأعضاء التناسلية (الخصائص الجنسية البدئية):

يطرأ فرط اغتذاء على الفرج، وتتجلى عناصره البنيوية، كما تمتد الفتحة الفرجية تدريجياً وتتوسع باتجاه أفقي وعمودي، تبدأ هذه الظواهر قبل 2-3 سنوات من النزف التناسلي الأول، كما تتكثف المخاطية المهبلية، وتبدأ بعكس نتائج التشرب الإستروجيني.

يتطور الرحم، وبشكل أساسي في مستوى الجسم، وتبدأ بطانة الرحم بالتكاثر. يمكن متابعة التغيرات الرحمية والمبيضية بسهولة بالإيكوغرافي الحوضي. وبالتالي يمكن أن تحرض إفرازات الغدد التناسلية الحساسة للإستروجينات (الغدد العنقية، غدد Skéne و Bartholin) مفرزات بيضاء فيزيولوجية leucorrhée.

يحدث النزف التناسلي الأول بين عمر 11 و15 سنة وحول عمر 13 سنة تقريباً في المناخ الذي نعيش فيه. يمكن أن تكون الدورات منتظمة من البداية، ولكن في أغلب الأحيان بسبب الخاصية اللاإباضية، يبدو عدم انتظام كبير في البداية للدورات ولكنها تتصحح عفوياً مع الوقت.

ب. ظهور الخصائص الجنسية الثانوية:

تتمثل بشكل أساسي بالغدد الثديية والشعرانية.

1) إن تطور الغدد الثديية الذي يبدأ في عمر 10-11 سنة هو الظاهرة الأولى للبلوغ. وهذا النمو تدريجي. وقد وصف Tanner (5) مراحل تقليدية (breast = B) :

B1 : المرحلة الأولى (المرحلة الطفولية).

B2 : بروز حلمي بسيط مع توسع اللعوة.

B3 : زيادة البروز، اللعوة والثدي بنفس المستوى (12 سنة).

B4 : مظهر كمثري الشكل مع لعوة بارزة (13 سنة).

B5 : النمط الراشد: يصبح للثدي شكل خاص (15-16 سنة)، وتظهر اللعوة إلى سطح الثدي.

يحدث هذا التطور في البداية بتأثير الإستروجينات، ثم الإسترو-بروجسترونات منذ أن تصبح الدورة إباضية.

2) يلي تطور الشعرانية بداية النمو الثدي. ويبدأ بشكل عام في عمر 11 سنة. يظهر في البداية في مستوى العانة، حيث نميز 5 مراحل للتطور بين P1 (النمط الطفلي، عدم وجود شعرانية) وp5 (شعرانية راشدة مثلثية ذات قاعدة أفقية). في مستوى الإبط نلاحظ نفس المراحل من A1 إلى A5، تظهر الشعرانية بشكل متأخر قليلاً (12-13 سنة).

ينتج تطور الشعرانية عن وارد الأندروجينات المبيضية التي تضاف إلى الأندروجينات الكظرية المفرزة سابقاً، والتي تزداد قيمها أيضاً. إن الأندروجينات مسؤولة عن تطور الغدد الدهنية للوجه والصدر والظهر.

ج. النمو الطولي-الوزني:

إن النمو ظاهرة ديناميكية لا تميز إلا من سرعتها. تستقر هذه السرعة التي تكون أعظمية خلال السنتين الأوليين من الحياة حتى السنة التي تسبق الطمث الأول حيث تبدي اشتداداً كبيراً لمدة سنة الى سنتين. ثم تتباطأ بسرعة كبيرة خلال سنة واحدة، ثم لتزول تدريجياً في 4-5 سنوات.

ترتبط وثبة النمو البلوغية بظهور الإفراز الإستروجيني الأكثر أهمية. للإستروجينات تأثير مزدوج (كما هي حالة الأندروجينات) على غضاريف الاتصال، وهو تأثير محرض و تأثير مثبط :

- تحريض الغضاريف مما يحدث نمو العظام الطويلة.
- نضج وشيخوخة الغضروف مما يؤدي إلى التحامه النهائي وتوقف نمو العظام الطويلة. وقد أثبت Tanner أن يمكن تقدير النضج الفيزيولوجي للعضوية، الذي يبقى تقديره السريري متعلقاً بالصدفة بشكل كبير، في الطفولة بشكل دقيق جداً على صورة شعاعية بسيطة لليد والمعصم. وكذلك الحال بالنسبة للفتاة حيث يوافق بدء البلوغ، الذي يحدث بين عمر 8 و14 سنة من العمر الزمني، دائماً عمراً عظمياً (11 سنة) يتميز بـ (الصورة 31-32) :



الصورة 31 : العمر الأعظمي 12.5 سنة عند فتاة

1. **التحام الغضروف المشاشي للنهاية السفلية لعظم الزند**
2. **التحام الغضروف المشاشي للمشط الأول**
3. **التحام الغضروف المشاشي للسلامية الأولى**
4. **ظهور العظم السمساني**



الصورة 32 : العمر الأعظمي 14.5 سنة عند نفس الفتاة

- ظهور العظم السمسمي للإبهام.
- التحام الغضروف المشاشي للسلامية الأخيرة والمشط الأول.
- التحام غضروف النهاية السفلية لعظم الزند.

ويمكن أن نتوقع طولاً نهائياً اعتباراً من العمر العظمي (كما هو مبين في أطلس Greulich وPyle) و بواسطة مخططات دقيقة.

وأخيراً، يشارك العديد من التعديلات في إكمال الهيئة الأنثوية، زيادة النمو في القطر الثنائي-المدوري (المفصل الحرقفي الفخذي) مقارنة بالقطر الثنائي-الأخرمي، تغير نسبة العضلات إلى الشحوم في غياب التستوسترون بحسب مناطق الجسم إلخ. يتابع منحني الوزن نفس التطور (فرط حمل شحمي قبل بلوغي، تطور عضلي بعد بلوغي).

د. النضج النفسي- الجنسي:

يمثل ظهور التغيرات المورفولوجية الجسمية، ثم حدوث النزوف الجنسية فترة هشاشة خاصة بالنسبة للمراهقة التي يجب عليها أن تواجه صعوبات وتحل بعض المشكلات من أجل الوصول إلى شعور جنسي مناسب.

يمكن أن يطلب من الطبيب أن يلعب دور مزود بالمعلومات عن الشذوذات الصغيرة الشائعة والعابرة للبلوغ، بالنسبة للمستوى الطبي، يجب البحث عن إيقاف المعالجة كلما كان ذلك ممكناً مع أخذ الضمانات الضرورية، ويجب تجنب السلوك العلاجي الهجومي دائماً.

اضطرابات البلوغ:

قد نلاحظ بعض الشذوذات في السير الزمني للبلوغ دون أهمية عندما يكون البلوغ المحقق مرضياً.

قد يسبق ظهور الأشعار تطور الثدي، وقد تسبق الشعرانية الإبطية الشعرانية العانية، ويمكن أن يحدث النزف الجنسي في كل فترات تطور الخصائص الجنسية الثانوية، كما

يمكن أن يستمر النمو الثديي غير متناظر لوقت طويل. ويشكل ذلك تغيرات بسيطة على المخطط التقليدي، ولا تؤثر على النتيجة النهائية.

تتمثل الشذوذات الحقيقية للبلوغ بالشذوذات الزمنية في حدوث البلوغ (بلوغ مبكر، أو بالمقابل تأخر البلوغ)، ولكن تجب الإشارة إلى الظواهر الشائعة كحب الشباب واضطرابات الدورة.

I. العدّ (حب الشباب):

يشكل العد مع المفرزات الدهنية آفة جلدية شائعة. إن أحد العوامل السببية المؤكدة هو العامل الهرموني: تؤدي الأندروجينات إلى حدوث فرط اغتذاء في الغدد الدهنية وتحرض إفرازها، في حين للإستروجينات (وبدرجة أقل البروجسترون) تأثير معاكس عن طريق تأثير نسيجي محيطي مضاد للأندروجين.

يمكن تفسير بدء ظهور العد في فترة البلوغ بسبب تأثير الأندروجينات المبيضية، في حين أن الإفراز الإستروجيني تحت الوظيفي غير قادر على التحكم بالتأثيرات المحيطية للأندروجينات، و يجب اعتبار هذه الظواهر من بين الظروف المساعدة المحتملة.

يصيب الزهم (الإفراز الدهني) مع العد أكثر من نصف الفتيات في فترة البلوغ أو السنوات التي تليه. تشكل الإستروجينات أحد الأسلحة الفعالة ضد هذه التظاهرات الجلدية. و لا ينبغي استخدامها بمفردها من أجل عدم إطلاق نزف تناسلي. ويجب وصفها بشكل متعاقب إسترو-بروجستروني مع الانتباه إلى محاذير الاستخدام. و يفضل تجنب البروجسترونات الصنعية من نوع النور أندروستان (النور إيتيستيرون النورجسترينون....) والإسترو-بروجسترونات التي تحوي على هذه المركبات.

تشكل مشاركة الإيثنيل إستراديول 30 ميكرو غرام مع أسيتات السيبروتيرون 2 ملغ الموجهة نوعياً نحو الأشكال المعتدلة من فرط الأندروجينية العلاج الهرموني المعتاد لهذا النوع من العد.(مثل هذه المعالجة لمدة 21 يوماً في الشهر لمدة لا تقل عن سنة تؤمن منحنى إيجابياً للعلاج لمعظم هذه الحالات).

II. اضطرابات الدورة:

رأينا أن الدورات الأولى غير إباضية عادة، مما يؤدي إلى شيوع الشذوذات الطمثية في السنوات التي تلي النزف التناسلي الأول. ومع ذلك فإن الانتظام التدريجي والتلقائي للدورات هو الأساس. تتحول مدة الدورة من 66 يوماً إلى 33 يوماً وسطياً بين الطمث الأول والخامس عشر، و إذا كان أكثر من 40% من الدورات غير منتظمة خلال السنة التالية للطمث الأول، فإن هذا الرقم ينخفض إلى 20% خلال 6 سنوات و10% بعد عمر 20 سنة. لا يوصف العلاج في حال استمرار عدم الانتظام، ويفضل تنظيم الدورات بالوصف الدوري للبروجسترونات الصنعية. بالمقابل، يجب معالجة الظواهر النزفية، سواءً كانت نزوفاً رحمية اعتيادية أم نزفاً طمثياً طارئاً يمكن أن يطرح مشكلة حقيقية لضياع الدم.

III. البلوغ المبكر:

يعني هذا المصطلح ظهور الخصائص الجنسية الثانوية قبل عمر 8 سنوات. وحدد Leveque بشكل أكثر دقة ويعتبر نمو الثدي قبل عمر 8 سنوات، ونمو الشعرانية العانية قبل عمر 9 سنوات، أو ظهور الطمث الأول قبل عمر 10 سنوات دلالة مرضية.

1. البلوغ المبكر غير التام:

يتعلق بالظهور المفرد (الذي يبقى مفرداً) لدرجة معينة من تطور خاصة جنسية ثانوية. يشكل الخلل الوظيفي العابر والأصغري في المحور المهادي-القندي أو الاضطراب البسيط في المستقبلات النسيجية تشخيص الحالة. لكن يجب أن نتأكد أنها لا تشكل العلامة الأولى لبلوغ مبكر أكثر اكتمالاً، بواسطة مراقبة سرعة النمو والنضج العظمي.

آ. يجب أن يدعو النمو الشعري البسيط أو العاني-الإبطي إلى معايرة التستوسترون والأندروجينات البلازمية الأخرى، وبشكل خاص الكظرية.

ب. يجب أن يدعو النمو الثديي المفرد إلى معايرة الإستروجينات وموجهات الأقناد والبرولاكتين، وكذلك إجراء إيكوغرافي حوضي من أجل تقدير حجم الرحم والمبيضين.

لا بد من المراقبة عند حدوث هذه التظاهرات، ولكن عند بقائها مفردة، يجب إيقاف المعالجة، حيث يكتمل البلوغ عادة في عمر طبيعي. بالمقابل، فإن النزف التناسلي المبكر والمفرد مرضي دائماً، ويلزم إجراء استقصاءات متممة متقدمة.

2. البلوغ المبكر سوي- الجنس **Isosexuelle** (الصورة 33):

هو بلوغ متقدم ومكتمل بدرجات مختلفة. إن خاصته الطبيعية الوحيدة هي العمر الصغير الذي يظهر فيه، بين عمر الشهور الأولى من الحياة وعمر 8 سنوات. على المستوى الفيزيو- مرضي، يتوافق هذا العرض النادر مع أمرين:

أ. البلوغ الحقيقي المبكر:

يحدث البلوغ بنفس الطريقة التي يجري فيها البلوغ الطبيعي على المستوى البيولوجي مع بدء وظيفة المحور المهادي-المبيضي "من الأعلى إلى الأسفل": يصل FSH وLH إلى المستويات البالغة. يبين الإيكوغرافي الحوضي تطوراً رحمياً ومبيضي مشابهاً للتطور الملاحظ بعد البلوغ.

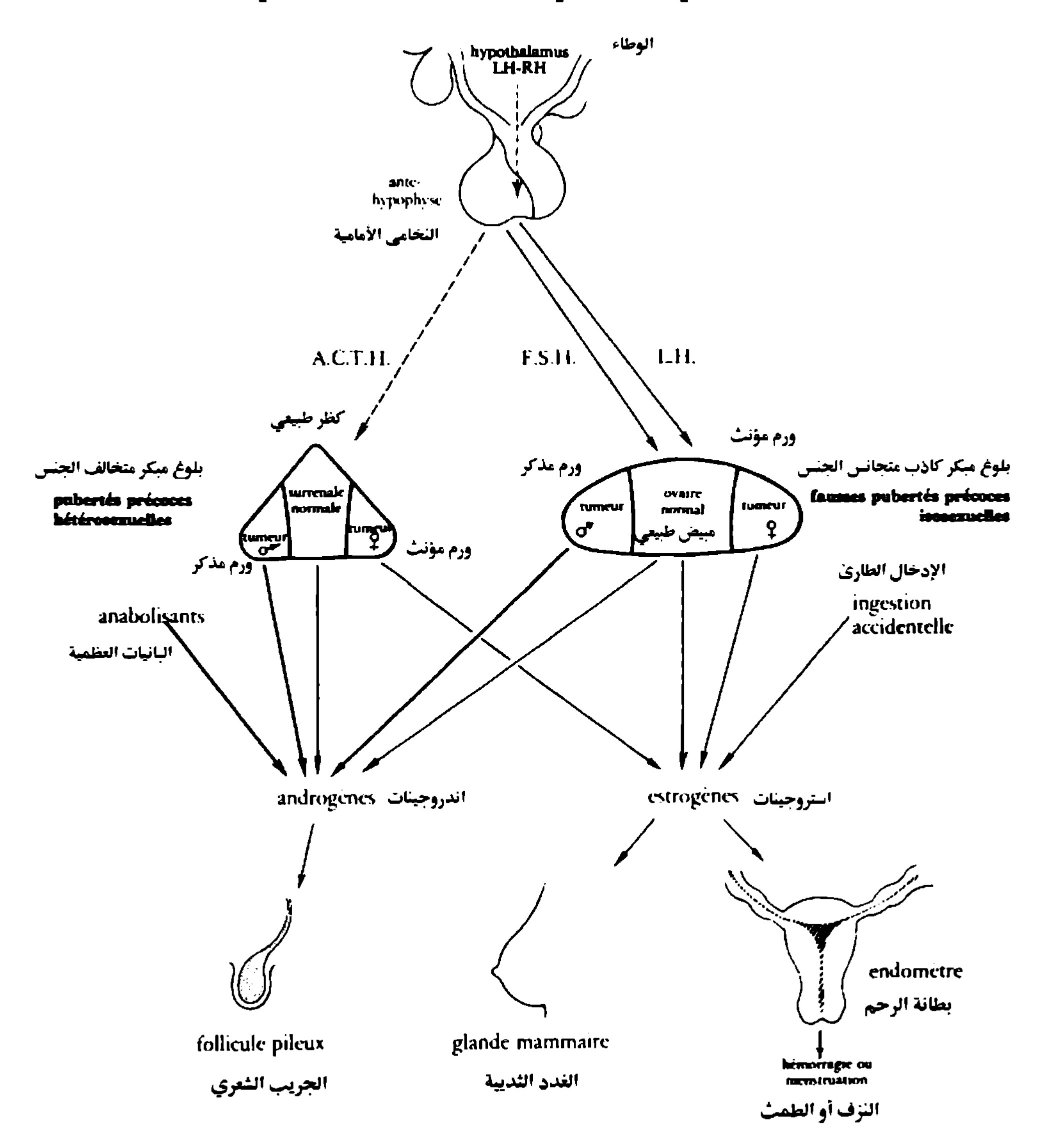
من السهل مراقبة الدورة الطمثية المبيضية الطبيعية (منحنيات الحرارة، المعايرات) مع احتمالات حمل طبيعية: نشرت حالات حمل لدى فتيات صغار جداً.

على المستوى السببي: يجب البحث عن سبب الانطلاق المبكر:

1. قصور الدرق الطفولي تقليدي لكنه استثنائي. يؤدي فرط إفراز TSH بسبب قصور الدرق البدئي إلى إفراز شاذ للمحرضات القندية. الإنذار جيد، لأن معالجة قصور الدرق تؤدي إلى إختفاء هذه التظاهرات.
2. السبب المركزي، يجب البحث عنه في السوابق أو بواسطة مختص: العقابيل الالتهابية (اعتلالات دماغية، التهابات السحايا السلية)، الأورام الدماغية، الأورام الدموية، التوضعات الدماغية للأمراض الجهازية، خلل تنسج Albright في الألياف العظمية.

الفارق بين البلوغ الطبيعي والبلوغ المبكر

puberté normale vraies puberties précoces



الصورة 33 : فيزيولوجية البلوغ الطبيعي والآلية المرضية للبلوغ المبكر

3. الأسباب المجهولة السبب idiopathique، هي الأكثر شيوعاً، ولكنها لا تشكل إلا بعد استبعاد الأسباب المركزية، بشكل خاص الأسباب الورمية. ولذلك لا بد من إجراء فحص طبقي محوري أو المرنان المغناطيسي للمهاد والنخامى لدى كل بلوغ مبكر مركزي. يمكن أن يكون البلوغ المبكر الحقيقي المجهول السبب ذا خاصة عائلية.

على المستوى العملي: خارج الإنذار المرتبط بالأسباب المحتملة، فإن هذا البلوغ الحقيقي المبكر الذي لا يمكن إيقافه يطرح مشكلتين رئيستين:

1. يمكن أن يضطرب التطور النفسي العاطفي لطفلة صغيرة لأسباب واضحة، تخلق هذه التظاهرات صعوبات في الوسط الاجتماعي-العائلي والمدرسي.
2. يمكن أن يتأثر الطول النهائي بشكل كبير: تحدث قفزة النمو ثم انغلاق غضاريف الاتصال، في عمر صغير جداً، ويؤدي بشكل لا عكوس إلى طول نهائي أقل من الطبيعي. ويتم تقدير النضج العظمي المبكر غير الطبيعي على الصورة الشعاعية لليد والمعصم.

على المستوى العلاجي:

1. يبدو أن البروجستاتيات القوية progestatifs (أسيتات الميدروكسي بروجسترون، المديد بشكل خاص) تمثل حتى اليوم الملجأ الوحيد من أجل كبح هذا التطور، وذلك عن طريق تثبيط إفراز موجهات الأقناد. النتيجة جيدة بالنسبة للخصائص الجنسية الثانوية التي يتوقف تطورها أو يتراجع. بالمقابل، فإنها لا تؤثر على كبح النمو عملياً.
2. كما اقترح استخدام الدانازول، وهو مشتق للإيثنيل تستوسترون ومثبط نوعي قوي لإفراز FSH وLH. كما أن لهذا السيتروئيد تأثيراً ضمورياً مباشراً وملحوظاً على بطانة الرحم المتوضعة في مكانها أو المنتبذة، وهذا يفسر أن داء البطانة الرحمية يشكل الاستطباب الرئيسي لهذا المركب. وإن تأثيره على تراجع الخصائص الجنسية

الثانوية مرضٍ، ولكن تأثيراته الثانوية ذات النمط الأندروجيني غير مقبولة أحياناً لدى الفتاة الصغيرة.

3. كانت أستيات السيبروتيرون حتى السنوات الأخيرة، وبفضل تأثيرها القوي المضاد للأندروجين، العلاجَ الكابح الأكثر استخداماً. ومن المعروف أنه يتم تحريض النمو العظمي بزيادة إفراز الأندروجينات (ولاسيما الكظرية) الذي يلاحظ دائماً في حالة البكورة المجهولة السبب الإسوية الجنس.

4. تشكل حالياً مماثلات LH-RH العلاج المرجعي. إن الأشكال ذات التحرير المديد هي الأكثر إرضاءً في هذا الاستطباب. وهي محتملة بشكل كامل من قبل الأطفال حيث تختفي العلامات السريرية للبلوغ بسرعة، ولكن لا يحدث تراجع لها. وبالتالي توجد صعوبة في معرفة الفائدة الحقيقية لهذه المعالجة على الطول البالغ، وكذلك تأكيد غياب التأثيرات غير المرغوبة على الخصوبة التالية.

ب- البلوغ المبكر الكاذب:

إن نمو الأثداء وأحياناً النزوف التناسلية ناتجة عن تأثير الإستروجينات التي لا تأتي من وظيفة قندية طبيعية (حيث يكون المحور المهادي-المبيضي في حالة راحة، و تكون حاثات الأقناد منخفضة، لا توجد دورة حقيقية). و يمكن أن تأتي هذه الإستروجينات من 3 مصادر:

1. دوائية : عن طريق الامتصاص الحادثي الذي لا يمكن اكتشافه دائماً، والذي يجب البحث عنه في دستور الأدوية الأم (الأسترو-بروجستاتات، كريمات الجمال....).

2. قندية: المبيض محرَّض، ولكن ليس بواسطة FSH وLH. وإنما عن طريق موجهات الأقناد المشيمية أو مماثلات HCG التي لها تأثير LH والآتية من ورم جنيني خبيث (ورم ظهاري مشيمي، ورم مسخي) مبيضي أو مَنْصفي. يمكن أن يكون المبيض أيضاً مقراً للأورام السليمة المفرزة للإستروجينات بصمت (كيس جريبي، ورم لوتيني أو الأورام الحبيبية أو أورام الغشاء).

3. كظرية: في حالات نادرة جداً للأورام الكظرية المؤنّثة.

وفي جميع الحالات، فإن إزالة السبب، عندما يكون ذلك ممكناً، يوقف تطور البلوغ.

3. البلوغ مختلف الجنس hétéosexuelles:

أو ظهور الخصائص الجنسية الثانوية ذات النمط الذكري لدى فتاة صغيرة، حيث تظهر عوارض تثير الانتباه (نمو شعري سريع، فرط نمو بظري صفني) والحالة هنا هي بلوغ كاذب مبكر (انظر الصورة 33).

إن هذه التظاهرات تالية لوجود مصدر شاذ للأندروجينات، حيث من الضروري اكتشافه وإلغاؤه. من الضروري التصرف بشكل سريع من أجل تجنب العقابيل النهائية (الشعرانية، فرط اغتذاء الحنجرة وبشكل خاص قصر القامة بسبب الالتحام المبكر لغضاريف الاتصال). **يمكن أن تأتي الأندروجينات من 3 مصادر :**

آ. علاجي: ناتج عن استخدام البانيات الستيروئيدية المكثف القريبة من التستوسترون، والتي يمكن أن تؤدي بشكل غير متوقع إلى تأثيرات ثانوية مستنزفة، ولذلك يمنع استخدامها لدى الفتاة الصغيرة.

ب. كظري: وخاصة عندما يتعلق الأمر بورم مذكّر (أحياناً في نطاق تناذر كوشنغ) أو فرط تنسج كظري خلقي اكتشف متأخراً، مع حصار إنزيمي غير كامل، ولكنه محدد لفرط إفراز أندروجيني يمكن كبحه بواسطة الإعطاء البسيط للكورتيزون.

ج. مبيضي: في الحالات النادرة جداً للورم المذكّر (ورم جرثومي مذكّر).

IV. تأخر البلوغ:

شائع جداً حيث يلاحظ الأهل تأخر بلوغ فتاتهم أو تأخر طمثها. و يجب على الطبيب الواقع تحت ضغط العائلة أن يتصرف بحكمة، ولا يتخذ أي تصرف علاجي دون الإجابة على هذين السؤالين الأساسيين:

1. هل يتعلق الأمر حقاً بتأخر البلوغ؟

2. إذا كانت الإجابة نعم، هل هو محرَّض بشذوذ يجب استقصاؤه؟ هل يوجد سبب يمكن كشفه لانقطاع الطمث البدئي؟

لذلك فإن الحركة الأولى التي يجب إجراؤها، بعد استقصاء السوابق الشخصية والعائلية والفحص السريري العام، و أول ما يجب عمله هي الصورة الشعاعية لليد والمعصم من أجل إذا كان قد تم بلوغ العمر العظمي 13 سنة، مهما كان العمر الزمني. نذكّر بالخصائص الشعاعية الثلاثة: ظهور العظم السمسمي للإبهام، التحام غضاريف اتصال المشط الأول والسلامية الأولى والنهايات السفلية للزند.

أ. العمر العظمي أقل من 13 سنة:

يتعلق الأمر هنا بتأخر بلوغ كاذب، النضج الفيزيولوجي للطفل، الذي يشير إليه العمر العظمي، غير كافٍ ليحدث البلوغ. و يظهر البلوغ تلقائياً حالما يتقدم النضج الفيزيولوجي. ولذلك يجب أن يكون إيقاف العلاج هو القاعدة. والبلوغ بكل بساطة مؤجل.

كما يجب البحث، أمام هذه الطفولية التناسلية، البحث عن السبب أو الأسباب التي كبحت النضج الفيزيولوجي وهي متعددة جداً (أمراض منهكة مزمنة، أمراض استقلابية، تشوهات خلقية قلبية-وعائية، إصابات كلوية وكذلك شروط صحية وغذائية معيبة).

ب. العمر العظمي معادل أو يزيد على 13سنة:

يجب البحث عن سبب نادر أدى إلى غياب البلوغ. يتميز انقطاع الطمث البدئي ببساطة بغياب الدورات، سواء تطورت الخصائص الجنسية الثانوية أم لم تتطور.

لا يجري الاستقصاء السببي بنفس الطريقة، إنما وفق اكتشافات الفحص السريري.

1. لا يوجد أي تطور للخصائص الجنسية الثانوية: أي يوجد سريرياً تأخر بلوغ حقيقي مع انقطاع طمث بدئي. و تشير الطفلية التناسلية إلى غياب الإفراز المبيضي الغدي الصماوي

ـذي يمكـن أن يوافـق شـذوذاً قـندياً أو غـياب تحـريض المبـيض الطبيعـي. و إن الفحـص ضروري في هذه المرحلة هو معايرة موجهات الأقناد البلازمية.

قيمة FSH وLH منخفضة: يتعلق الأمر بتأخر بلوغٍ بسبب عدم كفاية إفراز موجهات لأقناد. تستطيع الاختبارات الديناميكية أن تحدد المستوى المهادي أو النخامي لخلل الوظيفة لذي يجب استقصاؤه شعاعياً عند البحث عن ورم دماغي بلعومي أو غدوم نخامي.

عندما تثبت الاختبارات الدينامية الطبيعية أن المحور المهادي-القندي طبيعي ولكنه في حالة راحة، فالأمر يتعلق هنا بتأخر بلوغ حقيقي مجهول السبب. نستطيع أن نجد في السوابق العائلية حالات تأخر بلوغ مماثلة، أو في السوابق الشخصية نوبة سحائية. وفي الحالتين، من المفيد التحقق أن الوظيفة الموجهة للأقناد هي الوحيدة المتأثرة، عبر المراقبة الديناميكية لإفرازات TSH وACTH.

يشير اختبار LH-RH السلبي، على الرغم من استخدام جرعات مرتفعة، إلى قصور الأقناد التالي لقصور موجهات الأقناد. وهو حالة نادرة لكنها ذات تضمنات دقيقة حيث يشير مشاركة فقدان حاسة الشم إلى تناذر De Morsier-Kallmann.

قيمة FSH وLH مرتفعة: نحن في صدد شذوذ قندي، يؤدي غياب الاستجابة الغدية الصماوية المبيضية للتحريض النخامي إلى فرط إفراز موجهات الأقناد. يتعلق الأمر في أغلب الأحيان بسوء تصنع قندي، يتميز غالباً بالشذوذات الجسدية الكلاسيكية قليلة أو كثيرة العدد. وأكثرها اعتيادية هو القصر والعنق القصير مع انغراس ذي مستوى منخفض للشعر، الصدر قاسٍ، الحنك مقوس إضافة إلى الشذوذات العظمية (المشط الرابع، تقوس كعبري). يضم ثلاثي تناذر Tanner الطفلية التناسلية، والقصر (قد يكون الطول أقل من 1.40 م) والعنق راخي. تسيطر أحياناً شذوذات كلوية أو قلبية وعائية على الإنذار الحياتي.

تتميز الأقناد، المشوهة خلقياً (سوء تصنع قندي) بغياب الجريبات الأصلية ولا تتمثل إلا بسداة خاصة. المبيضان غير مرئيين عملياً بالإيكوغرافي. و بسبب العقم النهائي ، فإنه يجب إثبات التشخيص منذ الشك به، و لا بد من إجراء:

- لوحة صبغية من أجل تمييز الشذوذات القندية: في أغلب الأحيان يوجد صبغي X مفقود (XO 45) أو نقص التعداد الخلوي (فسيفساء متعددة).

- تنظير داخلي يكتشف في مكان المبايض: عصابات أو أشرطة بسيطة نسيجية مسطحة تمتد بين الرحم والصيوان الأنبوبي. و يبين خزع هذه التشكلات أنها تتألف من سداة مبيضية دون جريبات أصلية. ويجب مناقشة استئصال هذه الأقناد الثمالية، لأنه قد توجد أورام خبيثة متطورة على حسابها.

2. يوجد تطور مختلف الدرجة للخصائص الجنسية الثانوية: يتعلق الأمر إذاً بانقطاع طمث بدئي دون تأخر في البلوغ. المحور المهادي-المبيضي وظيفي، وتبدأ الدورات بشكل مبكر أو متأخر باستثناء حالة الشذوذات النادرة.

- وجود عائق خلقي في الطرق التناسلية (انغلاق مهبلي، عدم انثقاب غشاء البكارة): يتعلق الأمر هنا بقلة الطمث/ لا يستطيع الجريان الطمثي أن يصل للخارج. حيث يؤدي تراكم الدم ومنتجات الانسلاخ فوق العائق إلى حدوث نوبات بطنية مؤلمة ناتجة عن التورم عند كل طمث. يؤدي وجود هذه الآلام الدورية إلى اكتشاف العائق المنتفخ عند الفحص، والذي يؤدي بضعه البسيط إلى الشفاء النهائي. يجب أن يكون التشخيص والمعالجة سريعين من أجل تجنب التهاب بطانة رحم حوضي.

- الخصية المؤنّثة (تناذر Morris). يؤدي الغياب الخلقي للمستقبل الخلوي للدي هيدروتستوستيرون لدى الجنين المذكر إلى عدم حساسية نسجه لتأثير التستوسترون. يتطور الجنين بالاتجاه المؤنث، يتم التعرف عليه عند الولادة على أنه فتاة ويربى على ذلك. عند البلوغ، يبقى التستوسترون النسيجي غير فعال، ولكن يستجيب النسيج للإستروجينات النسيجية الفيزيولوجية. مما يؤدي إلى نمو ثديي مُرضٍ لكن لا تحدث دورات، التشخيص محتمل سريرياً، ونلاحظ في الحقيقة:

- الغياب الكامل للشعرانية، التستوسترون غير فعال على مستقبلاته.

- للمهبل الذي ينتهي برتج مهبلي عمق بمقدار 2-3 سم.

- قد يوجد أحياناً فتق إربي أحادي أو ثنائي الجانب، يوافق اختفاء الخصيتين.

وبالتالي من السهل إثبات التشخيص بواسطة:

- الصيغة الصبغية ذات النمط الذكري (45, XY).
- الإيكوغرافي والتنظير البطني الذي يبين غياب الرحم وملحقاته، والذي يكتشف خصيتين على مقربة من القناة الإربية.

يجب أن نلاحظ أنه قد تستأصل الخصيتان بطريق الخطأ أثناء الطفولة في معالجة الفتق الإربي. ولا حاجة إلى أن نشير أن هؤلاء الأشخاص يجب تتابع تربيتهم على أساس أنهم فتيات. وأنهم يجب أن يتم الكشف فقط عن العقم. والأفضل أن نباشر في استئصال الخصيتين حتى لا نراهم تتلفان بعد ذلك.

- الغياب الخلقي للرحم وملحقاته الذي يجب أمامه البحث منهجياً عن شذوذات الجهاز البولي. في أغلب الأحيان، يبقى تأخر حدوث الدورات مجهول السبب، ومن الشائع وجود سوابق عائلية من هذا النمط. وفي هذه الحالة يبدو اختبار LH-RH مفيداً. حيث يسمح نمط استجابة FSH بتمييز البلوغ الذي هو في طريقه للاكتمال من الحالات الساكنة. كما يستقصي اختبار LH-RH الحالات النادرة من المبايض المتصلبة–الكيسية سيئة الوظيفة لدى المراهقة.

إن معالجة هذه الحالات من انقطاع الطمث الأولي (مع أو بدون تأخر بلوغ) هي معالجة السبب عندما يكون ذلك ممكناً. ويستبعد صنع دورات صنعية دون استقصاء سببي قاعدي. وعناصره هي:

- الاستقصاء والفحص السريري.
- صورة شعاعية لليد والمعصم.
- صورة شعاعية للسرج التركي.
- معايرة FSH وLH والبرولاكتين.

- ايكوغرافي حوضي يقدر أبعاد الرحم والمبيضين.
- أغلب الحالات يكون الفحص السريري طبيعياً، ويتعلق الأمر بانقطاع طمث بدئي أو تأخر بلوغ ذاتي، ونستطيع أن نتأكد أنه لا يوجد شذوذ أو آفة تتطلب تشخيصاً ومعالجة محددة وسريعة.

ولكن ما التصرف الذي يجب اتخاذه حينئذ:

- إن التصرف الأكثر حكمة هو إيقاف المعالجة (في حال قبول الأهل)، و ذلك بالاعتماد على سلامة الاستقصاء المتمم. و في أغلب الحالات، تظهر الطموث عفوياً في فترة لاحقة.

من المفيد إجراء تنظير داخلي خلال السنوات التالية من أجل الاطمئنان على الخصوبة، كما أنه عند وجود حاثات الإباضة تؤكّد فرصة أمومة جيدة.

كما يجب أن نتأكد أن انقطاع الطمث هذا ليس له آثار طبية سيئة، وبشكل خاص على المنحني الوزني.

يجب تقييم إيقاف المعالجة حسب نتائج اختبار البروجستاتيات الذي يفيد إجراؤه دائماً في حالة انقطاع الطمث:

عندما يلي إعطاء البروجستاتيات الصنعية لمدة 10 أيام نزف تناسلي، فالاختبار إيجابي ويشير إلى تشرب إستروجيني ضعيف، ولكنه دائم. كما أنه من المفيد وصف معالجة دورية لمدة 10-12 يوماً كل شهر لمركب بروجستاتي دون آثار استقلابية لتجنب بقاء الجهاز النسائي-الثديي لفترة طويلة جداً تحت تأثير الإستروجينات بمفردها.

يشير الاختبار السلبي إلى غياب التشرب الإستروجيني داخلي المنشأ. يمكن مناقشة إحداث الدورات الصنعية الإسترو-بروجستاتية لأربعة أسباب رئيسية:

1. المشكلات النفسية المرتبطة بشكل أساسي بغياب الدورات والتأنيث الجسدي غير التام أو التخوف من العقم لاحقاً.

2. لدى الفتاة الصغيرة، التي يزداد طولها بشكل شاذ وبشكل أساسي في مستوى العظام الطويلة (هيكل عرطل)، لا يحقق غياب الإستروجينات داخلية المنشأ أبداً التحام غضاريف الاتصال التي يمكن أن يستمر نموها لوقت طويل جداً.
3. يعتقد أن غياب الإفرازات الإستروجينية في الفترة الحياتية التي يتشكل فيها الجهاز العظمي (بشكل خاص بفضل التأثيرات المفضلة للإستراديول) يؤدي إلى تراجع في الكتلة العظمية النهائية.
4. إن غياب أو عدم كفاية الإفراز الإستروجيني الذي تعتمد عليه اغتذائية الجهاز التناسلي، لدى الفتاة التي لها حياة جنسية، قد يؤدي إلى إعاقة الجماعات الجنسية.

توجد 3 ملاحظات هامة تطرح نفسها عندما نواجه صنع دورات صعبة:

1. من الأفضل إحداثها ذاتياً بدلاً من استخدام محضرات إسترو-بروجستاتية صنعية ذات جرعة عالية وذات أساس إيثنيل إستراديول حصرياً.
2. لا يؤدي إعطاء الإسترو- بروجسترونات إلا إلى دورات كاذبة عبر التأثير المباشر على بطانة الرحم، ويخاطر بتثبيط (عن طريق التلقيم الراجع السلبي) العمل التلقائي للإفراز الطبيعي لموجهات الأقناد.
3. الإستروجينات الضرورية لصنع الدورات الصنعية لها تأثيرها المعروف على غضاريف الاتصال. لذا يجب مراقبة النضج العظمي، ولذلك من الملائم عدم إعطائها مبكراً جداً.

- كما اقتراح استخدام محرضات الإباضة "الفيزيولوجية" ذات التأثير المركزي (التاموكسيفين – الكلوميفين) تحت مراقبة المنحني الحراري، وذلك لإعادة إطلاق الآلية الإباضية. وكانت النتائج متواضعة، وبشكل عام يجب الاحتفاظ باستخدام محرضات الإباضة للحالات التي لا غنى فيها عن الإباضة، أي في حالة عدم الخصوبة.

باختصار، مقابل الشذوذات الزمنية في حدوث البلوغ، فإن تصرف الطبيب يجب أن يكون دائماً حذراً، ولا ينبغي أن يتعجل بوصف معالجة ذات تأثير واضح ولكنها لن تحل المشكلة. إن المستقبل التناسلي كله معرض للخطر، ويجب من البداية أن نعرف طبيعة الشذوذ. يستقصي الاستقصاء السببي البسيط الأسباب النادرة التي توجب إجراء تشخيص أكثر دقة ومعالجة نوعية. وفي الحالات الأخرى، (وهي الأكثر عدداً) فالأفضل أن نكتفي بإيقاف العلاج بدرجات مختلفة.

الفصل التاسع

اضطرابات الدورة

يقصد باضطرابات الدورة خلل النظام الطمثي، حيث إن الدورات الدموية عادة هي التظاهر الوحيد الملموس لوجود الدورة الطمثية.

يجب الإشارة إلى 3 مفاهيم رئيسية في دراسة اضطرابات الدورة:

1. تواترها المتزايد، دون أن نستطيع التفريق بين الزيادة الحقيقية في حدوثها ودور المعلومات، حيث تراجع النساء أكثر فأكثر عيادات الأطباء بسبب اضطرابات كانت متحملة سابقاً.
2. الآلية المرضية المشتركة لجميع هذه التظاهرات الناتجة عن اضطرابات الدورة هي اضطرابات أو غياب الإباضة، وهي الظاهرة الرئيسية والصامتة التي تقوم عليها الآلية الطمثية.
3. التصرف الواجب اتخاذه، لأنه لا ينبغي معالجة جميع اضطرابات الدورة، و خاصة ما يتعلق باضطرابات الدورة الحميدة، التي لا تهدد الصحة، وهي مقلقة بسبب حدوثها أكثر من شدتها الحقيقية.

يجب أن يعتمد الطبيب على عقيدة طبية صلبة، أكثر من اعتماده على تقدير احتمالات كل مريضة، في اختياره بين الإمكانيات العلاجية المتوفرة لديه.

بعد تحديد الأسباب المرضية المشتركة، من الممكن تصنيف اضطرابات الدورة إلى ثلاثة أصناف: الاضطرابات التي لا بد من معالجتها (التظاهرات النزفية)، والحالات التي لا يجب التدخل فيها (الاضطرابات ذات الحدود الفيزيولوجية)، وبينهما تتوضع أغلب الحالات (ندرة أو غياب نزوف باطن الرحم) التي يختلف التصرف العلاجي مقابلها.

الفيزيولوجية المرضية لاضطرابات الدورة:

أ. الآلية:

نذكر بأنه يجب اعتبار الجريان الطمثي ببساطة ناتجاً عن أثر الهرمونات الجنسية على النسيج المستقبل المفضل، و هو بطانة الرحم.

من بين الهرمونات الجنسية، فإن نوعاً واحداً محدداً: (الإستروجينات) هي الوحيدة القادرة على ممارسة تأثيرها على بطانة الرحم في حالة الراحة، (وهو تأثير من نمط تكاثري بشكل أساسي في جميع المستويات). بالمقابل، تحتاج البروجسترونات إلى حدوث تشرب إستروجيني للمخاطية سابق لها من أجل أن يظهر تأثيرها على بطانة الرحم.

تتعلق النزوف باطن الرحمية مباشرة بتغيرات قيم الإستروجين داخلي المنشأ (أو القيم العلاجية أحياناً).

1. يوجد القليل من الإستروجين:

تبقى المخاطية في حالة راحة، أو لا تخضع إلا لتكاثر متواضع. لا تنمو بطانة الرحم، ولا تتفسخ المخاطية، يحدث انقطاع طمث.

2. بالمقابل، عندما تؤثر قيمة إستروجينية كافية على بطانة الرحم، سيحدث النزف عاجلاً أم آجلاً، بحسب تغيرات هذه القيم:

- **عند زيادتها:** تزداد التأثيرات التكاثرية للإستروجينات، تزداد ثخانة المخاطية، ولكن القيم الإستروجينية لا تزداد بشكل ثابت دائماً. وعاجلاً أم آجلاً سيحدث أحد الاحتمالات التالية الأخرى:
- **عند بقاء القيم الإستروجينية ثابتة:** نزف رحمي، يحدث كل شيء كما لو أن بطانة الرحم تطلب كميات متزايدة من الإستروجينات من أجل استمرار مرحلة تكاثرية ما، مما يؤدي إلى حدوث دورة معيبة.
- **تنخفض القيمة بشدة:** نزف رحمي، ولكن يميل النزف إلى التوقف تلقائياً، حيث تطرح كامل المخاطية (باستثناء المنطقة القاعدية التي تتولد منها بطانة الرحم). وهذا ما يحدث في نهاية دورة طبيعية، عندما ينغمد الجسم الأصفر. إن أحد التأثيرات الرئيسية اللوتينية للبروجسترون هو تحريض التغيرات السدوية والوعائية التي تحدد الانسلاخ الكامل والسريع الذي يميز الدورات.
- **تتناقص القيمة الإستروجينية بشكل بسيط:** نزف طمثي، بسبب التنخر النزفي لثخانة بطانة الرحم. وفي هذه الحالة، لا يميل النزف إلى النضوب عفوياً، لأن القيم الثمالية للإستروجينات تحافظ على جزء من المخاطية التي تنزف.

الحالة الأخيرة هي التي نشاهدها في أغلب الأحيان، حيث تحدث فترات نزف غير منتظمة، مع فواصل مختلفة المدة. وذلك ناتج في الحقيقة عن التأرجحات العفوية في قيم الإستروجينات داخلية المنشأ، بسبب لعبة تطور وانغماد الجريبات المبيضية يحدث نزف عندما تنخفض القيم الإستروجينية داخلية المنشأ، ويتوقف النزف عفوياً بارتفاع القيم دون أن تميل الحالة للانتظام عفوياً.

ب. السبب:

يتمثل دائماً تقريباً بشذوذ الإباضة عندما تكون الأقناد طبيعية (وهذه الحالة غالباً) فإن مصدر هذا الشذوذ هو اضطراب آلية الأمر المهادي-النخامي، أي إفراز موجهات الأقناد.

بتأثير FSH وLH بشكل متآزر على امتداد الدورة. يحرض FSH وLH النمو والنضج الجريبي (تأثير FSH)، وكذلك اصطناع الستيروئيدات (تأثير LH) بفضل الإفراز القاعدي. يتمثل الاصطناع الستيروئيدي على امتداد الدورة بالإستروجينات (التي تفرز من قبل الجريبات، ثم من قبل الجسم الأصفر الحادث)، وبعد الإباضة فقط عن طريق البروجسترون.

يبدو أن الإفراغ المفاجئ و الحاد لموجهات الأقناد، في وسط الدورة (وبخاصة LH) مسؤول عن الإباضة. وهذا يسمح بفهم إمكانية وجود إفراز إستروجيني مبيضي (وبالتالي نزوف بطانية رحمية) دون إباضة مع استمرار الإفراز القاعدي لموجهات الأقناد، و زوال قمتها قبل الإباضية.

يفسر عدم الإباضة هذا جميع اضطرابات الدورة الطمثية، حتى تلك التي تبدو أعراضها متعاكسة:

انقطاع الطمث Amenorrheé:

إما أن يحتوي المبيض على أكثر من جريب، وبالتالي ليس فيه إمكانية للإفراز الإستروجيني (وهذا ما يحدث في فترة سن اليأس)، أو (هذا ما يحدث غالباً) تكون الأقناد في حالة، راحة حيث لا يوجد إفراز لموجهات الأقناد، أو يوجد إفراز ضعيف، مما يؤدي إلى عدم اصطناع الستيروئيدات، وبالتالي الإباضة.

النزف الطمثي Métrorrgies:

زوال القمة قبل الإباض لموجهات الأقناد (وبالتالي عدم الإباضة)، واستمرار إفرازها القاعدي. وهذا مسؤول عن الإفراز الإستروجيني المبيضي المتموج، مما يُحدِث في مستوى بطانة الرحم نزوفاً طمثية وفقاً لهذه التأرجحات.

قلة الطمث spanoménornheé:

فترات انقطاع طمث مفصولة بحدوث دورات حقيقية (إفراز طبيعي لموجهات الأقناد)، أو نزف طمثي (عودة نوبية للإفراز القاعدي لهذه الحاثات، ولكن بدون قمة إباضية).

ليس لهذه المعطيات الفيزيو-مرضية إلا قيمة توضيحية. ومن المستحيل التأكد منها غالباً في الحالات العملية. ولكنها تسمح بمعرفة سبب عدم أهمية المعايرات الهرمونية إلا في الاستطبابات المحددة جداً.

إن أداء المستوى المهادي-النخامي هش، ومن المفهوم أنه يضطرب بسهولة في جميع الإصابات التي تترافق باضطرابات الدورة الطمثية، العابرة على الأقل. الأمراض العامة الحادة والمزمنة، الإصابات الغدية الصماوية خارج القندية، اضطرابات الوظائف الكبرى للعضوية، الإصابات النفسية ومعالجتها.. ولكن يجب القول بأن سببَ خلل الوظيفة المهادية النخامية المسؤول عن اضطراب الدورة في أغلب الحالات يبقى غير معروف أو فرضياً.

وأخيراً، نستنتج أنه خارج حالات محددة جداً (النزف الطمثي العرضي)، فإنه ليس أمام الطبيب إلا 3 تصرفات علاجية نمطية ليواجه اضطرابات الدورة. تعويض الإفراز الفوضوي للهرمونات داخلية المنشأ بإعطاء الهرمونات خارجية المنشأ (البروجستاتات progestatifs أو الأسترو-بروجستاتات estro-progestatifs) التي تؤمن دورات منتظمة، أو تؤدي إلى إصلاح إباضة فاشلة في أغلب الأحيان.

اضطرابات الدورة التي يجب معالجتها:

هي الاضطرابات "الإضافية"، أي التظاهرات النزفية. وبحسب حدوثها خلال الدورة فإننا نصنفها إلى نزف طمثي، يحدث في أي لحظة، والطمث الغزير هو الذي يحدث في الفترة الطمثية، وإن اشتراك حدوث الاثنين يُحدِث تعدد الطمث الغزير.

I. النزوف الطمثية الوظيفية:

بالتعريف، إن النزف الطمثي هو كل نزف ذي منشأ رحمي، وبالتالي بطاني رحمي و يشير مصطلح الوظيفي إلى أنه لا توجد أي آفة عضوية أدت إلى هذا النزف، والسبب الوحيد فقط هو اغتذائية بطانة الرحم، الخاضعة للتحكم الهرموني.

يمكن اعتبار الطمث (بحسب آليته، بالمعنى الصارم) نزفاً طمثياً وظيفياً. ويحتفظ بهذا المصطلح للنزوف الباثولوجية التي تحدث خارج الدورات الطمثية:

آ. الدورات الطمثية أو الطمث: تشير إلى النزف الفيزيولوجي المزامن لتسلخ بطانة الرحم الذي يلي إنغماد الجسم الأصفر التالي للإباضة.

ب. الدورات الصنعية أو نزف الحرمان، يشير إلى النزف الذي يلي توقف المعالجة الإستروجينية أو الإسترو-بروجستاتية.

ج. النزف الرحمي يشير إلى أي نزف ذي منشأ رحمي آفي أو وظيفي يحدث خارج الدورات الطمثية.

د. النزف الغزير: نزف ذو منشأ رحمي يحدث خلال الطمث.

هـ. كما نستخدم مصطلح الاستحاضة Spotting للدلالة على نزف بضع قطرات يومياً.

النزف الرحمي الوظيفي هو اضطراب شائع يمكن أن يحدث خلال الحياة التناسلية ذات الدورات النظامية، ولكن خلافاً لاضطرابات الدورة الأخرى، فإن النزف الرحمي الوظيفي يلزم أو يسوغ المعالجة منهجياً. ومنذ مجيء المركبات البروجستاتية الصنعية (PS)، فقد زالت الصفة المرعبة عنها، وبقيت هذه المركبات في تصرف الأطباء كوسيلة علاجية فعالة دائماً.

فهم العرض:

1. السبب والآلية: اللاإباضة هي آلية مشتركة تتعلق بالشروط المتغيرة جداً التي تستطيع أن تؤدي أو تساعد على ظهور النزف الرحمي الوظيفي. تأثيرات ناتجة عن إصابات عامة (قصور الدرق على سبيل المثال)، عدم انتظام مركزي في الأمراض النفسية والمعالجات المضادة للذهان: الشدة العاطفية والاضطرابات النفسية الأكثر صمتاً وبشكل خاص الأغلبية العظمى من الحالات، حيث لا نستطيع أن نربط العرض بأي سبب مميز.

في جميع الأحوال، فإن للاإباضة نتائج رئيسية:

أ) عدم تشكل الجسم الأصفر، وبالتالي غياب البروجسترون ذي التأثيرات البروجستاتية على بطانة الرحم.

ب) بالمقابل، يوجد في الدوران كميات متغيرة من الإستروجينات. يختفي إفراغ موجهات الأقناد، ولكن يستمر إفراز قاعدي بسيط لهذه المحرضات مسؤول عن تطور الجريبات المبيضية (التي تنغمد بعد ذلك)، وإفراز الإستروجينات.

ج) يتم الحفاظ على بطانة الرحم في حال التشرب الإستروجيني المستمر والذي تحدد أهميته جوانب هيستولوجية متعددة (تحريض إستروجيني مستمر، فرط تنسج بسيط، وأخيراً فرط تنسج غدي-كيسي).

هذه أمثلة نمطية يظهر فيها عدم فائدة المعايرات الهرمونية المكلفة، والتي استبدلت بها الفحوص السريرية. وإن موجهات الأقناد طبيعية دائماً أو منخفضة. المبيض وظيفي كما يثبت ذلك الإفراز الإستروجيني المسؤول عن النزف. ليس للقيمة الدقيقة للإستروجينات داخلية المنشأ أي أهمية نظرية، لأن النزوف الرحمية يمكن أن تحدث في أي قيمة، والمهم ليس القيم بل تغيراتها. وأخيراً، فإن لمعايرة البروجسترون أهمية محدودة، لأن تفسيرها الصحيح يستوجب معرفة في أي وقت من الدورة نحن، وهذا صعب، ثم لأن القيمة المنخفضة لا تؤكد إلا عدم حدوث الإباضة، دون أن تعطي عناصر إضافية. وبالتالي يفضل مراقبة منحنٍ حراري بسيط يبقى أحادي الطور، وإجراء خزع بطانة الرحم الذي يبين غياب علامات التشريب البروجستاتي واستمرار مظهر تكاثري متقدم بدرجات مختلفة.

مهما كان السبب البدئي، فإن النزف الرحمي الوظيفي ناتج عن تأثير تأرجحات القيم الإستروجينية على المخاطية التي، بسبب عدم الإباضة، يتوقف التأثير المعدل للبروجسترون عليها.

يوجد استثناء وحيد هو النزوف الرحمية الناتجة عن ضمور بطانة الرحم. وهي نادرة مقارنة بالسابقة، ولذلك سنتناولها ضمن الحالات الخاصة.

2. النتائج العلاجية: يمكن تحديدها بسهولة. و لقد استخدم العديد من الأدوية والطرق، ومن السهل فهم هذا في عصر لم تكن فيه أي معالجة فعالة تحت تصرف الطبيب. أما اليوم فإنه يوجد سلاح مطلق ضد النزف الرحمي الوظيفي هو المركبات البروجستاتية Progestatifs.

إن البروجستاتيات حالياً، وبعيداً عن الأدوية المساعدة المفيدة. لكنها ذات فعالية نادراً ما تكون حاسمة (مثل المخثرات، المقويات الوريدية، مضادات فقر الدم، حاثات عضلة الرحم). ولا إلى جانب البروجستاتات، إلا إمكانيتان علاجيتان، وهما ليستا مرضيتين كثيراً، لأنهما مشوبتان بالفشل لأسباب مختلفة. الإستروجينات والتجريف المرقئ للدم.

تؤثر الإستروجينات بشكل واضح على النزوف الرحمية الوظيفية، حيث يضاف الوارد العلاجي إلى الإستروجينات داخلية المنشأ، تبدأ بطانة الرحم مرة ثانية بالتكاثر، ويتوقف النزف لفترة. من أجل أن تبقى فعالة، يجب أن تزداد جرعات الإستروجين بشكل تدريجي. وهذا الازدياد ليس جيد التحمل دائماً، و هو ليس دون مساوئ.

كما تبقى مشكلة إيقاف المعالجة كائنة. عند إيقاف المعالجة الإستروجينية تنخفض قيمتها. وبالنتيجة يعود النزف ولا يزول عفوياً في أغلب الحالات. حيث تحافظ الإستروجينات داخلية المنشأ، التي يستمر إفرازها، على جزء من المخاطية التي تنزف كما كانت قبل المعالجة. نجد أنفسنا في نقطة البدء (وذلك باستثناء أن تكون الإستروجينات قد أدت إلى اشتداد الحالة). و بالنتيجة لا تشكل هذه الهرمونات استجابة كاملة للمشكلة.

أما التجريف المرقئ للنزف فهو يشكل اعترافاً بفشل المعالجة. ويتم إجراؤه عندما يستمر النزف، ويصبح مهدداً على الرغم من المعالجات الهرمونية أو المعالجات الأخرى. يلغي الكشط النزف بإزالته للمخاطية النازفة، ولكنه لا يحل المشكلة. من جهة أخرى قد يستمر النزف أو يعود بشكل مبكر. وبالتالي فإن المشكلة تفاقمت، لأننا لا نستطيع إجراء تجريف علاجي، وهذه المخاطية المكشوطة تستجيب بشكل سيئ للمعالجات التي تبدو فعالة في الشروط الأخرى. ثم إن الكشط لا يلغي سبب النزف الرحمي، وليس له أي تأثير وقائي.

يجب ألا يلجأ إلى التجريف المرقئ للنزف في معالجة النزوف الرحمية الوظيفية.

تشكل المركبات البروجستاتية **Progestatifs**، هي لوحدها فقط، الاستجابة الكاملة لهذه المشكلة. يؤدي تداخلها على بطانة الرحم تحت التحريض الإستروجيني إلى حدوث تأثيرات مشابهة للطور اللوتيني، يطرأ تبدل عميق على الغدد والأوعية وعلى السداة بشكل خاص. حيث يتوقف النزف بعد عدة أيام "أمان" و نستطيع أن نوقف المعالجة دون تخوف. وبالتالي يحدث انسلاخ نزفي لبطانة الرحم. تنهي الطموث الصنعية الدورات التي تستبدل فيها البروجسترونات progestotifs خارجية المنشأ بالبروجسترونات اللوتينية. ولكن يبدي هذا الانسلاخ خواص مطمئنة: (غزارته ومدته مشابهة للدورات الطبيعية، كما ينتهي بشكل عفوي).

يمكن أن نستخدم ولنفس الهدف (في الحالات الخطرة) المشاركات الإسترو-بروجستاتية ذات الجرعة البروجستاتية القوية. حيث يساعد الوارد الإضافي من الإستروجينات في وقت النزف ودون مساوئ، لأنه يتم التحكم به من قبل البروجستاتات. ولكن لا يفضل برأينا استخدامها في هذا الاستطباب لسببين:

الأول: لأنها تشكل وارداً إضافياً من الإستروجينات في نظام هرموني لا يمكن التحكم به جيداً.

الثاني: لأن الإستروجينات، بالجرعات الضرورية من أجل إيقاف النزوف بسرعة تؤدي غالباً إلى تأثيرات ثانوية (الغثيان على الأقل)، في حين أن المركبات البروجستاتية جيدة التحمل.

التصرف الواجب اتخاذه:

أمام النزف الرحمي الوظيفي، فإنه يجب اتخاذ 3 خطوات:

- التعرف على النزف الرحمي.
- تأكيد الخاصة الوظيفية، أي استبعاد أي آفة عضوية مسؤولة عن النزف.

- إيقاف النزف لمنع النكس.

عدا عن الحالات الخاصة التي سنبينها، يمكن تصنيف النزف الرحمي الوظيفي إلى مجموعتين كبيرتين، حيث ليس للخطوات الثلاثة السابقة نفس ترتيب الأهمية فيها:

- النزف الرحمي العارض أو الطارئ، الذي يحدث لدى امرأة منتظمة الدورات تماماً، وقد لا ينكس.
- النزف الرحمي الوظيفي الاعتيادي، الناكس والمترافق غالباً باضطرابات طمثية أخرى.

آ. النزوف الرحمية العارضة أو الطارئة:

نزف تناسلي شديد الظهور، غزير كما يدل على ذلك اللون الأحمر للدم ووجود الخثارات. ويحدث لدى امرأة دون سوابق محرضة، وذات دورات منتظمة، وبالتالي فإن لهذا النزف خاصة فجائية، والمشكلة الأساسية هي إيقافه بأقصى سرعة ممكنة.

1. **التعرف على النزف الرحمي** بسيط، حيث يأتي الدم من الرحم كما يبين ذلك المنظار الجوفي الذي يستبعد وجود آفة مهبلية أو عنقية.

2. **التعرف على الخاصة الوظيفية** أصعب بكثير. لأنه يجب إجراء استقصاءات طويلة لدى المرأة التي تنزف وتعاني من القلق. يجب استبعاد احتمالين:

- **التهاب بطانة الرحم الحاد النزفي الليفي** المترافق بظواهر مؤلمة، وخسارة قيحية.
- **الحوادث النزفية لبداية الحمل أو الحمل خارج الرحم** عن طريق السؤال، للبحث عن اضطرابات الدورات الأخيرة. عن طريق الجس الحوضي والبحث عن كتلة ملحقة، مما يسمح بتقدير طول مكونات الرحم وحالة العنق.

يعتمد التشخيص السريري أو الإيكوغرافي الحملي في هذه المرحلة المبكرة على الصدفة، وعند أقل شك، لا ينبغي التردد بالاستعانة بالفحوص البيولوجية التي نستطيع الحصول على نتائجها في غضون بضع ساعات. وأخيراً لا تنتهي هذه الخطوة السريرية دون فحص

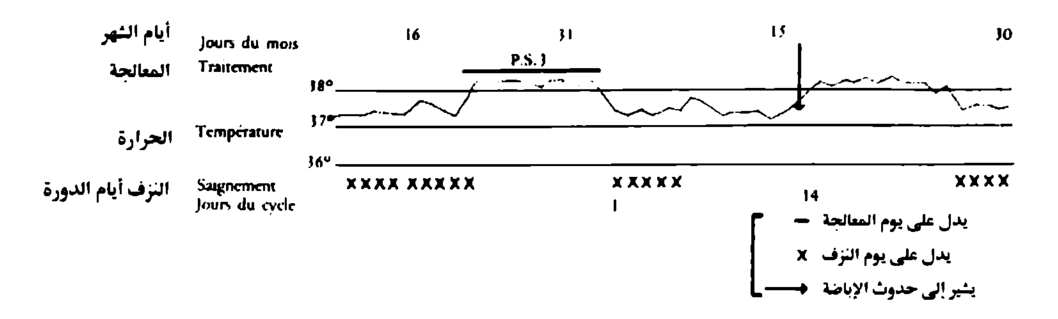
عام، للبحث عن حالة بادئة أو سبب يمكن أن يسهل النزف وبداية تأثيرات الضياع الدموي.

3. **يجب معالجة النزف الرحمي دون تأخير**، من دون تأكيد خاصته الوظيفية، حيث إن المعالجة المدبّرة جيداً قادرة دائماً على إيقاف النزف الرحمي الآني غير المرتبط بالسببين الواردين أعلاه. والأمر الأساسي:

إن إيقاف النزف بالمعالجات الطبية ليس دليلاً على خاصته الوظيفية، ولا يعني ذلك في أي حال اكتمال التشخيص التفريقي.

من أجل إيقاف النزف الرحمي، نستعمل المركبات البروجستاتية فقط التي تتمتع بالتأثير الأقوى على بطانة الرحم (أي المركبات البروجستاتية الصنعية P.S) والتي تؤثر بسرعة عن طريق الفم، وبالتالي فإنها أفضل من المركبات البروجستاتية الحقنية ذات التأثير الأضعف. تعطى جرعة فعالة عن طريق الفم لعدد كافٍ من الأيام. ثم توقف المعالجة. لا يمكن تحديد الجرعة وفترة المعالجة اللذين يختلفان بحسب أهمية النزف وحجمه.

تتراوح مدة المعالجة بين 10 و14 يوماً، وأبداً ليست أقل من أسبوع، من أجل الحصول على تحول بطانة رحم كاف. و إن تطويل المعالجة لا يفيد إذا كانت الجرعة كافية.



الصورة 34 : معالجة النزوف الوظيفية الطارئة

يجب أن تكون الجرعة المعطاة هامة وأعلى من الكمية الكافية. حتى بالجرعات العالية جداً، فإن P.S مدعومة بشكل كامل خلال هذه الفترة القصيرة جداً (يجب أن نتذكر أن النورإيتيستيرون noréthistérone، على سبيل المثال، الذي يعطى بجرعة كبيرة تتراوح بين 60 و80 ملغ/يوم لمدة شهر من أجل سرطان بطانة الرحم لا يُحدِث ظواهر عدم التحمل إلا نادرا). لتجنب فشل المعالجة، لا يجب أن نتردد في استخدام جرعة هجومية مرتفعة من P.S.3 (40-60 ملغ/يوم من النوراستيرون لإيقاف لنزف شديد الغزارة، 20-40 ملغ/يوم للنزف متوسط الغزارة، و10-20 ملغ/يوم للنزف الطفيف). يمكن إنقاص هذه الجرعة تدريجياً إلى الثلث بعد عدة أيام من توقف النزف، وإنهاء فترة المعالجة المتوقعة بهذه الجرعات الأقل.

في حال كانت جرعة P.S.3 المستخدمة كافية، فإن كل نزف رحمي وظيفي يجب أن يتوقف (وأغلب النزوف الآفية) في أقل من 36 ساعة. في حال عدم تغير الوضع النزفي في هذه الفترة، لا ينبغي التردد في زيادة الجرعة بدلاً من استخدام المجرفة.

لا يوجد نزف رحمي وظيفي جراحي، حيث إن أغلب النزوف الرحمية الناتجة عن آفة رحمية (ورم ليفي، أو السرطان) تخضع لهذه المعالجة. وأخيراً نستطيع أن نضيف إلى هذه المعالجة الأدوية المساعدة الكلاسيكية.

يوقف P.S النزف بفضل تأثيره البطاني الرحمي، يجب أن نتابع المعالجة لعدة أيام بعد توقف النزف، لإتاحة الوقت للدواء ليكمل التحول في عمق المخاطية.

عند توقف المعالجة، تنسلخ بطانة الرحم المحضرة جيداً بسرعة وبشكل كامل حيث يحدث جرف طبي حقيقي. تظهر دورة صنعية، تستمر لبضعة أيام وتتوقف عفوياً. و يجب إخطار المريضة بهذا حتى لا تعتقد أن النزف قد عاد.

4. النزف الرحمي المتوقف، يجب التفكير باستبعاد أي آفة يمكن أن تحرضه. يطلب إجراء صورة رحمية-بوقية، تبين الأسباب الأكثر شيوعاً للنزف الرحمي العضوي: الليفوم، البوليب، السرطان).

5. **المشكلة الأخيرة هي نكس النزف الرحمي الوظيفي.** في هذه الحالة يمكن أن ننتظر متأملين أن تبقى هذه النوبة وحيدة. بعد ذلك، يوجد لدينا احتمالان:

- إما **أن تعود الدورات الإباضية بشكل فعال ومنتظم**، كما يبين المنحني الحراري الذي يمكن إنشاؤه لفترة ما، وبالتالي يمكن الاستغناء عن أي معالجة. ومن المحتمل، في غياب الأسباب الواضحة (الرض المؤثر، على سبيل المثال) ألا نتوصل أبداً إلى السبب الأول لما حدث.
- أو **يعود النزف الرحمي مرة أخرى**، بادئاً بسوء انتظام الطمث، وبالتالي فإننا ندخل تحت الصنف التالي.

ب. النزوف الرحمية الوظيفية الاعتيادية:

المشكلة مختلفة. وتطرح بشكل آخر فنحن أمام امرأة تنزف عدة مرات في الشهر لبعض الوقت ثم تبقى لفترة أكثر من شهر دون دورات، وبالتالي فهي تعاني من فوضى طمثية حقيقية (نزوف طمثية متعددة). وبالتالي يجب إيقاف هذه النزوف المزعجة بسبب كونها غزيرة أكثر من كونها متكررة، ويجب تمييزها واستبعاد الأسباب الخفية، ووضع معالجة تتمثل أهميتها الأساسية في جانبها الوقائي.

1. **لا يمكن أن نميز ببساطة النزوف الفوضوية** لأن النزوف الرحمية قد تنتج خلال الدورات اللاإباضية التي يمكن أن تتبادل مع دورات حقيقية تنتهي بدورات إباضية طبيعية. لا ينبغي الاعتماد على المريضة التي تعتبر كل نزف تناسلي دورة طمثية.

الطريقة الوحيدة هي إنجاز منحن حراري قاعدي من قبل المريضة لفترة شهر على الأقل مع تمييز النزوف بدقة. لا يعطى هذا النزف في الحقيقة أي خاصة طارئة. يجب كسب الوقت وملاحظة النزف قبل وصف معالجة لن تؤدي إلا إلى تعقيد المشكلة. وبالتالي يميز الدورات الطبيعية (نزوف مسبوقة بارتفاع حراري لأكثر من أسبوع) والنزوف الرحمية (نزوف غير مسبوقة بهضبة حرارية مميزة جيداً). يمكن أن يوجد الاثنان معاً، نزوف

رحمية خلال دورة طبيعية أو يتعاقبان، ولكن الأكثر شيوعاً أن نشاهد بعد النزف الرحمي تتالي النزف، في حين يبقى المنحني الحراري مسطحاً.

2. يجب الاستفادة من فترة المشاهدة الضرورية هذه من أجل **استبعاد أي آفة عضوية محتملة مسؤولة عن النزوف الرحمية**، بواسطة الفحص السريري، وأيضاً بإجراء:

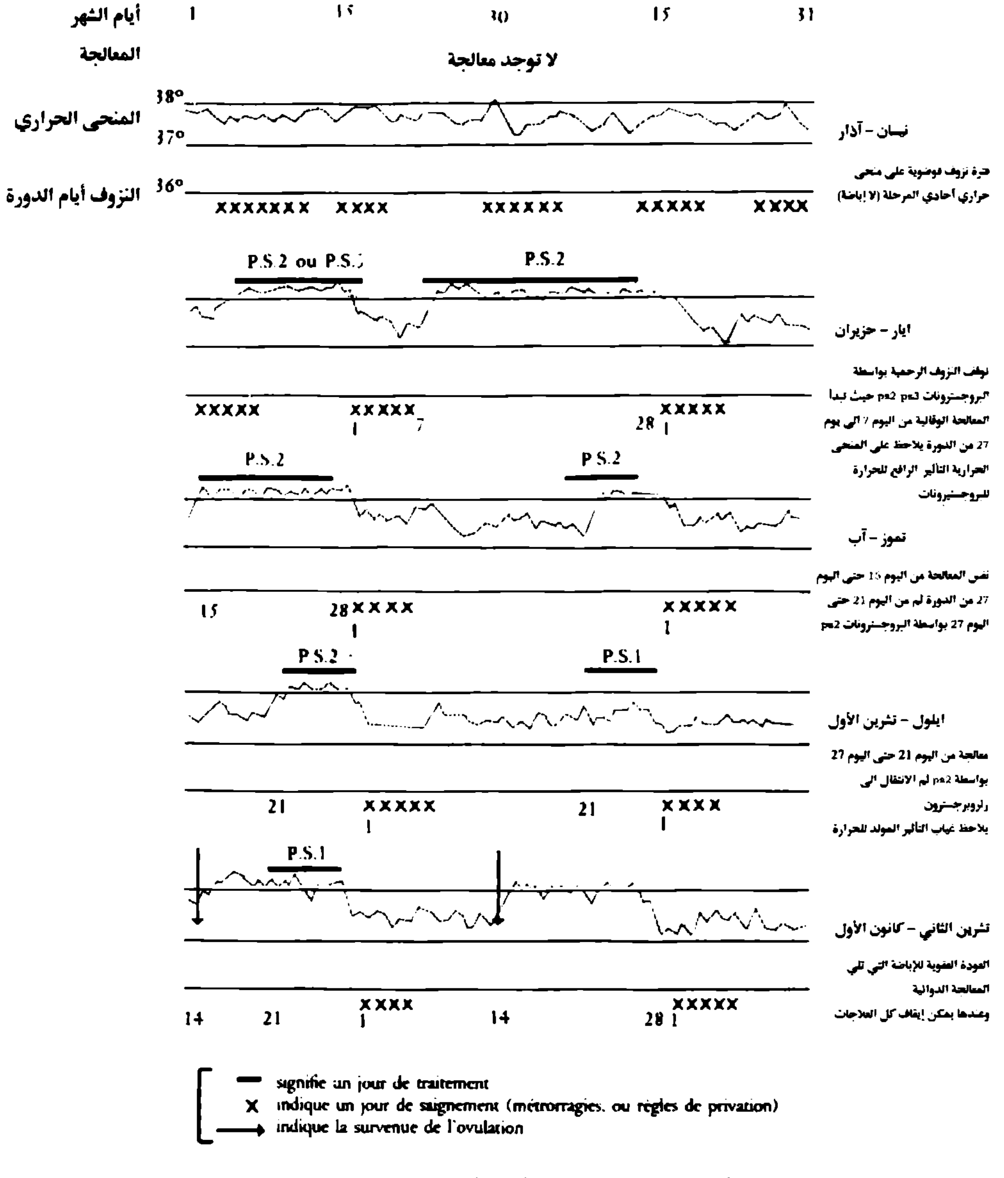
- إيكوغرافي للبحث عن شذوذ ملحقات بالرحم.
- صورة رحمية بوقية، تجرى مرجعياً في فترة عدم النزف، للبحث عن الآفة داخل الرحمية. وعند أقل شك يجري:
  - تنظير رحمي (استقصاء غير مؤذٍ يتيح عند إجرائه من قبل شخص مدرب إجراء الإجراءات التشخيصية والعلاجية).
  - خزع بطانة الرحم الذي تفسر نتائجه بناء على المنحني الحراري.
  - أخيراً، يمكن الاستعانة بمعايرة البروجسترون البلازمي من أجل تفسير منحنٍ حراري صعب. وليس للمعايرات الأخرى هنا أهمية واضحة، عدا ربما معايرة البرولاكتين.

3. حالما يتم التعرف على النزوف، ويتم تأكيد خاصتها الوظيفية، فإن **المشكلة العلاجية** تبدأ وهي تهتم بإيقاف النزف أقل من اهتمامها بمنع ظهوره.

يجب التحكم بواسطة المركبات البروجستاتية Progestatifs بالتأثير البطاني الرحمي للقيم المتأرجحة من الإستروجينات داخلية المنشأ. لبدء المعالجة، يجب اتخاذ نقطة بداية، على سبيل المثال نوبة نزفية، وبالتالي يتضمن مخطط المعالجة 3 أزمنة:

1) إيقاف النوبة النزفية-الرحمية: بما أن النزف الرحمي غالباً ذو غزارة ضعيفة أو استحاضة بسيطة، يمكن استخدام إما جرعات منخفضة من P.S.3 (10-15 ملغ/يوم من النور إيتيستيرون على سبيل المثال) أو 3-4 مضغوطات/يوم من P.S.2 وفق المخطط

الموصوف أعلاه. يلي إيقاف المعالجة نزف الحرمان الذي يستمر لبضعة أيام، تعتبر بدايته اليوم الأول للدورة الصنعية التي ستستمر (الصورة 35).



الصورة 35 : معالجة النزوف الرحمية الاعتيادية

2) أما الآن **فيجب منع النزف الرحمي القادم** الذي لا يوجد شيء يتيح توقع تاريخ ظهوره. وبالتالي لا بد من بدء المعالجة قبل حدوث النزف، وتأجيل تاريخ بدء العلاج شيئاً فشيئاً، خلال الدورات الصنعية المتتالية، من أجل الوصول في النهاية إلى مخطط 12 معالجة في الشهر. وبالتالي فإننا نجري، في مستوى بطانة الرحم، دورات صنعية ذات 28 يوماً، حيث يتم تزويد الإستروجينات من قبل العضوية، وتعطى المركبات البروجستاتية عن طريق الفم من أجل تعويض غياب الجسم الأصفر. وبالتالي خلال الدورة الأولى في اليوم السابع لتنتهي في اليوم 27'، و بعد نزف الحرمان تبدأ المعالجة في الدورة الثانية في اليوم 12' لتنتهي في نفس التاريخ. وأخيراً، اعتباراً من الدورة الثالثة، لا تبدأ المعالجة إلا من اليوم 16'-27'. من الممكن أن نشاهد، خلال الدورات، حدوث تراجع أبطأ. وبالتالي فإن بطانة الرحم مسيطر عليها بشكل جيد، من النادر جداً أن يظهر نزف غير متوقع أثناء الخطة العلاجية، نختار من أجل P.S.2 بواقع 2-3 مضغوطة/يوم. من غير المفيد الآن أن تأخذ المريضة حرارتها القاعدية، لأن P.S.3 وP.S.2 مولدة للحرارة.

3. يبقى **إذاً بدء معالجة طويلة الأمد**، لأنه لا يوجد شيء يسمح بتوقع ما سيحدث مستقبلاً. الفكرة الموجهة هي مراقبة المنحني من أجل استقصاء الانزياح الحراري الذي يشير إلى عودة البدء العفوية للدورات الإباضية. ومن أجل هذه المعالجة ذات المدة غير القابلة للتوقع، فإن المخطط دائماً هو 12 يوم معالجة/شهر، من اليوم 16' إلى 27'. يمكن استخدام أي نوع من P.S، ولكن برأينا، فإن P.S.1 بالنسبة لهذا التأثير يتضمن الفائدة الأعظمية.

- إن P.S.2 مولدة للحرارة، وبالتالي فإنها تشوّش على المنحني الحراري، ويتخوّف من حدوث تأثير مثبط مهادي (تلقيم راجع)، يؤثر على إعادة البدء العفوية للذروة قبل الإباضية لموجهات الأقناد.
- للمشتقات الحقنية للبروجسترون نفس المساوئ.

- كما تتضمن SP3 هذه التأثيرات الثانوية. وعند استخدامها لفترة غير محددة من الوقت، يمكن أن تؤدي هذه P.S القريبة في بنيتها من الأندروجينات إلى تأثيرات محاكية للذكورة، لدى شخص مهيأ وراثياً.

برأينا، فإن P.S القريبة من البروجسترون (P.S.1) المتحملة بشكل كامل، هي الوحيدة التي يمكن استخدامها دون قلق على المدى الطويل من أجل تأمين تحكم كافٍ ببطانة الرحم بالتناوب مع P.S.2 بواقع مضغوطتين/يوم خلال فترة المعالجة. لا يتداخل الريترو بروجسترون مع المنحني الحراري.

خلال هذه المراقبة، يمكن أن يحدث أمران:

• إما دورات طبيعية تعاود الظهور، وبالتالي يكفي إيقاف المعالجة.

• أو لا تحدث الإباضة، وبالتالي فنحن أمام خيارين:

- متابعة المعالجة الشهرية بواسطة P.S.1 دون تحديد للفترة، وليس لهذا الأمر أي مساوئ.

قد لا يلي المعالجة نزف منع. حيث لا يوجد المزيد من الإستروجينات في العضوية من أجل تحضير بطانة الرحم للتأثير البروجستاتي، وبالتالي من أجل تحريض النزف الرحمي. عندها يمكن إيقاف المعالجة ونجد أنفسنا أمام مشكلة نزف طمثي ثانوي، ليس لأي معالجة أي مسؤولية عنه.

- تحريض الإباضة بأدوية كافية. وبالتالي عندما تعود الإباضة للظهور، نستطيع أن نوقف أي معالجة وقائية. نستخدم هذه الإمكانية بشكل خاص عندما تطرح اللاإباضة مشكلة عقم، ولكننا لا نستطيع أن نحاول تحريض الدورة الطمثية بمواد تؤثر على المستوى المركزي المهادي-النخامي، آملين أن يستمر التحسن بعد توقف التحريض.

ج. الحالات الخاصة:

تطرح النزوف الرحمية الوظيفية مشكلات أكثر خصوصية في بعض الحالات:

1. النزوف الرحمية الوظيفية المقلقة من ناحية غزارتها: يمكن أن تحدث فجأة أو بعد معالجة غير كافية (الإستروجينات، التجريف) وتطرح مشكلة الخسارة الدموية، من الأفضل وضع المريض تحت المراقبة في وسط متخصص، حيث نتصرف بشكل قريب جداً من تصرفنا في حالة النزف الرحمي الوظيفي العارض.

2. النزوف الرحمية الوظيفية الدورية وبين الشهرية الدورية: نزوف رحمية قليلة الغزارة تحدث على الرغم من وجود إباضة، بسبب عدم التوازن الغدي الصماوي في مستوى بطانة الرحم التي تنزف سواء بالتأثير الإستروجيني النقي، وبالتالي قبل الإباضة، أو بعد الإباضة بسبب التشرب الإستروجيني السيئ للمخاطية.

إن الأكثر نمطية هو النزف الإباضي (خسارة دموية قليلة الغزارة، ذات فترة تستمر ليومين أو ثلاثة تحدث في منتصف كل دورة، أي في فترة الإباضة) حيث يترافق هذا النزف غالباً بظواهر مؤلمة نوبية حوضية. ويرتبط هذا النزف بالانخفاض اللحظي في القيم الإستروجينية التي تشير إلى الاضطراب الإفرازي الجريبي الذي انفصل لتوه. ليس لهذا العرض، الذي ليس إلا اشتداداً للظاهرة الفيزيولوجية (تحدث خثارات دموية على الأقل مجهرية بشكل دائم في هذه الفترة من الدورة) أي دلالة مرضية. ولا تتطلب أي تصرف آخر إلا طمأنة المريضة.

نستعين بداية بالأدوية غير الهرمونية (المخثرات، المقويات الوريدية). وفي حالة الفشل، يمكن الاستعانة بالريتروبروجسترون (مضغوطتان يومياً) بالبدء ليلاً والانتهاء في اليوم التالي للتظاهرات الاعتيادية، وهذا لا يؤدي إلى اضطراب الإباضة بأي شكل. ولهذا السبب نفسه، فإننا نلجأ إلى هذه المعالجة من أجل إيقاف الاستحاضة التي يبدي منحنيها الحراري أنها تحدث في القسم الأول من الدورة. عند معاودة النزف بعد الإباضة، نستعين بـ P.S.1 أو P.S.2 الذي نوقفه ليلة التاريخ المفترض للدورات.

3. النزوف الرحمية الوظيفية للبلوغ والمراهقة: شائعة وسببها صعوبة حدوث الدورة الطمثية، بسبب عدم نضج معين للبنى المركزية، يظهر الإفراز القاعدي لموجهات الأقناد (مسؤول عن إفراز الإستروجينات من قبل المبايض). ولكن لا يظهر الإفراغ الدوري النبضي لموجهات الأقناد قبل الإباضي. تتوقف هذه الاضطرابات منذ بدء الإباضة. ولكن من الضروري غالباً معالجتها لأن لها خاصة راضة. ولا شيء يسمح بتوقع تاريخ الانتظام العفوي للدورات. وهي ترتدي خواص النزوف الرحمية الوظيفية الاعتيادية، وتعالج مثلها، وذلك بإعطاء P.S.1 عندما يكون ممكناً. ويعتبر عدم ضرره المختلف فيه في بداية الحياة التناسلية عالي الأهمية. يوجد مفهومان يستحقان الإشارة إليهما:

- قد يسبب النزف بسرعة حالة فقر دم حال، وخاصة عند تكراره، يجب معالجة النزف بسرعة وبشكل جيد. توقف المعالجة بـ P.S.3 بالجرعة الكافية النزف الرحمي العارض الغزير جداً.

  و يجب استبعاد التجريف المرقئ للنزف من المعالجة بشكل خاص هنا. وإننا ندرك الرعب من استخدامها في عمر يجب فيه تجنب الرض الجنسي، ما أمكن.

- يجب معالجة النزف بسرعة، ما عدا حوادث الحمل البدئية الممكنة أو الإصابات الدموية. وإن النزوف الرحمية وظيفية عملياً بشكل دائم في هذا العمر.

الليفوم نادرة. أما السرطان الرحمي فحدوثه مستغرب. و يشك بالورم المفرز للإستروجين المبيضي (النادر أيضاً) الذي يمكن استقصاؤه بواسطة الإيكوغرافي.

4. النزوف الرحمية الوظيفية لسن اليأس: إن النزوف الرحمية شائعة أيضاً في الطرف الآخر من الحياة التناسلية، لأن الإباضات، أثناء التلف المبيضي التدريجي، تختفي قبل أن يتوقف الإفراز الإستروجيني.

إن المشكلة التي يطرحها النزف ليست مشكلة الغزارة، على الرغم من الميل لحدوث لذلك، حيث تسوّغ هذه النزوف المعالجات الموصوفة للنزوف الرحمية الاعتيادية. وذلك بانتظار نضوب الإستروجينات داخلية المنشأ. أما النساء اللواتي يعانين من عدم انتظام

الدورات ولا يستطعن إصلاح ذلك، يتخوف من حدوث حمل متأخر وغير مرغوب به بالنسبة للطبيب، فإن التخوف من نوع آخر، وهو الورم الرحمي الخبيث وبشكل أساسي سرطانة بطانة الرحم، الذي يتكرر بشدة بين عمر 50 و60 سنة، أي فترة سن اليأس وبعده، وتظاهره الوحيد لوقت طويل هو النزف. يجب عمل كل شيء لاستبعاد حدوثه.

5. المصادر الشاذة للإستروجينات: للإستروجينات الداخلية المنشأ (لكن ذات المصدر غير الطبيعي) وكذلك الإستروجينات دوائية المنشأ تأثير مضاعفٌ. لدى المرأة في فترة النشاط التناسلي، فإن جرعتها الهامة تكبح الذروة الدورية لإفراز موجهات الأقناد (تلقيم راجع)، مما يؤدي إلى عدم الإباضة وغياب التحكم البروجستروني ببطانة الرحم. إن لها، لدى جميع النساء، نفس التأثير المحيطي للإستروجينات الفيزيولوجية، ولاسيما على المخاطية الرحمية، حيث تحدث نزوف رحمية خلال تأرجحات (أو الهبوط الكامل) القيم.

أ. الإستروجينات الداخلية من منشأ غير طبيعي : تأتي من أورام مفرزة للهرمونات تتطور اعتباراً من أنسجة مفرزة للستيروئيدات حيث يمكن حدوث نزوف رحمية في جميع الأعمار، من الفتيات الصغار إلى النساء في سن اليأس. لأنه على عكس المبيض تبقى بطانة الرحم وظيفية لأعمار متقدمة، لكن لحسن الحظ هذه الأورام نادرة، ويمكن أن تكون سليمة أو خبيثة.

آ. الأورام المؤنثة الكظرية: إن التشخيص المساعد يتم بواسطة المعايرات الهرمونية للستيروئيدات. وهو شعاعي بشكل أساسي.

ب. الأورام المؤنثة للمبيض والكيسات الجريبية: يوجَّه التشخيص بواسطة المعايرات باكتشاف مبيض كبير يقدر بواسطة الجس الحوضي، ويحدد بالإيكوغرافي، ويؤكد بالتنظير الحشوي.

ب. الإستروجينات دوائية المنشأ: قد تكون هرمونات ممتصة عرضياً (الفتاة الصغيرة)، ولكنها في الأغلبية العظمى من الحالات ناتجة عن الإعطاء العلاجي. إن جميع

الإستروجينات الحقيقية، وبجميع أشكالها، قادرة على تحريض نزوف رحمية اعتباراً من جرعة معينة. تستخدم هذه المعالجات بشكل خاص لدى المرأة في سن اليأس.

آ. إن الإستروجينات، مهما كانت طريقة إعطائها، قادرة على إحداث النزف في بطانة الرحم ببعض الجرعات، يؤدي إيقاف المعالجة إلى توقف النزف الذي حرضه.

ب. يمكن للإستروجينات المعطاة بالطريق الزرقي (حقن أو غرسات) ذات التأثير المديد أن تؤدي إلى نزوف رحمية، وقد يكون تطورها أكثر خطورة. يكفي في بعض الحالات بدء معالجة وقائية مشابهة لتلك المعمول بها اتجاه النزوف الرحمية الاعتيادية.

ج. باستثناء نزف الحرمان الذي يلي إيقافها، تستطيع الإسترو-بروجستاتات أن تحرض نزوفاً بطانية رحمية.

6. النزوف الرحمية الوظيفية الناتجة عن ضمور بطانة الرحم: نادرة نسبة للسابقة خلال الحياة التناسلية. وهي ما زالت غير مفهومة جيداً، حيث إن الآلية الدقيقة التي تنزف بواسطتها البطانة الرحمية الضامرة ما زالت فرضية. نشاهد هذه النزوف في حالتين مختلفتين:

- عفوياً: في بعض الحالات الشديدة للنزف الطمثي، حيث يطرأ ضمور على بطانة الرحم بسبب العوز الإستروجيني العميق والقديم (بعد سن اليأس).

- غالباً: يطرأ ضمور على بطانة الرحم بصورة هامة بتأثير المعالجة البروجستاتية المطولة: وهذه حالة حبوب منع الحمل ذات المحتوى البروجستاتي القوي والمركبات البروجستاتات الحقنية ذات التأثير المطول.

في هذه الحالات، ليس للبروجستاتات أي قيمة مساعدة. الإستروجينات هي الوحيدة التي تستطيع أن تحسن إغتذائية المخاطية وتوقف النزف.

النتيجة، يجب معالجة النزف الرحمي المتعرف عليه ذي الخاصة الوظيفية المؤكدة، بعد استبعاد، أي إمكانية للحمل أو السرطان بشكل خاص.

أمام المركبات البروجستاتية، السلاح المطلق بين أيادي جميع الأطباء، فإن الهرمونات الأخرى غير مفيدة أو ضارة، ليس للمعالجات غير الهرمونية أي قيمة مساعدة، التجريف لا يستطب، و يجب عدم التفكير باستئصال الرحم "المرقئ للنزف".

المشكلة تطرح نفسها غالباً على المدى الطويل، عند استمرار اللاإباضة المسؤولة عن النزف الرحمي الوظيفي. وبالتالي تصبح كل مريضة حالة خاصة، يجب التفكير فيها ومعالجتها وفق خطة خاصة وكذلك وفق شخصية المريضة وإمكانياتها.

II. غزارة الطمث:

لن نتطرق إلا إلى المشكلات التي تطرحها غزارة الطمث الوظيفية. أي التي لا يمكن عزوها إلى الشذوذ الرحمي أو الدموي. من المهم أن نلاحظ أن الطمث الغزير يحدث، بالتعريف، في الدورات الإباضية. وبالتالي فهو طبيعي تماماً.

من السهل التعرف على الطمث الغزير ذي الغزارة الوسطية، وهو الأكثر شيوعاً. نزف يحدث في بداية الجريان الطمثي أو يحدث خلال الدورات الطمثية. يلاحظ في الدورات الطبيعية ذات الطمث الغزير تغير في لون الجريان الذي يصبح أكثر حمرة، ووجود الخثرات، وبشكل خاص في مدة النزف الذي يستمر إلى ما بعد فترة الدورات الاعتيادية.

بالمقابل، من الصعب تمييز غزارة الطمث الصغيرة ménorragie من الدورة الطمثية الغزيرة المفرطة hyperménorrhée وحتى عن الدورات الغزيرة، لأن فترة الجريان الطمثي ومدته تختلف عند كل امرأة. ونتكلم عملياً عن الطمث الغزير في كل مرة تصبح فيها الدورات لدى امرأة أكثر غزارة بشكل واضح وأطول مدة من العادة.

إن الميل التطوري للطمث الغزير مضاعف. إما أن يتوقف عادة في فترات مختلفة خلال الدورة، ومن جهة أخرى، فإنه ينكس في جميع الدورات، وهذا يعلل التصرف الواجب اتخاذه:

أولاً: يجب استبعاد الأسباب الكبيرة لغزارة الطمث غير الوظيفية، و اتخاذ الإجراءات العلاجية الوقائية من أجل تجنب ظهور طمث غزير خلال الدورات القادمة.

عند الشك بحدوث النزف في بداية الحمل الذي يتقاطع مع التاريخ المتوقع للدورات، يجب استبعاد سببين كبيرين للطمث الغزير غير الوظيفي:

الأسباب الدموية:

يمكن لجميع الإصابات الدموية التي يعتقد أنها تؤدي إلى اضطراب تركيب الدم (ومضادات التخثر طبعاً) أن تؤدي إلى نزف رحمي. وبالتالي يستحسن إجراء فحص لأخلاط الدم في حالة النزف الرحمي الناكس، من أجل استقصاء الاضطرابات الدموية المحرضة، أو المساعدة على الأقل.

الأسباب باطن الرحمية:

يتم التعرف بسهولة على حالات الطمث الغزير المرتبطة بالتهاب بطانة الرحم أو وجود لولب، كما يسمح تصوير الرحم الذي يفضل إجراؤه في الفترة غير النزفية بإظهار الشذوذات الأكثر مسؤولية عن الطمث الغزير العضوي والليفوم تحت المخاطي، وبشكل خاص السليلات باطن الرحمية، وأحياناً العضال الغدي adénoyme، والتوضعات العضلية الرحمية لداء البطانة الرحمية. وعند استبعاد هذه الشذوذات السابقة، نبدأ معالجة وقائية، تسهلها حقيقة أن هذه الطموث الغزيرة تحدث في تواريخ متوقعة. إن السبب الدقيق للطمث الغزير الوظيفي غير معروف جيداً، كما يوجد العديد من العوامل السببية التي تحدد إمكانيات علاجية عديدة:

- إما أنه يوجد **شذوذ في إفراز الجسم الأصفر**: الذي لا ينتج بروجسترون كافياً مقارنة بالإستروجينات. وبالتالي فإن بطانة الرحم ستصبح غير محضرة جيداً للانسلاخ،

وخصوصاً على المستوى الوعائي. وتتطلب وقتاً طويلاً ، خلال الدورات لكي تنسلخ بشكل كامل ، مما يؤدي إلى غزارة الطمث. يتعلق الأمر بفرضية لا يمكن التحقق منها عملياً. في حالات مماثلة ، فإن المعايرة الدقيقة للستيروئيدات البلازمية ليست ذات أهمية ، وإن خزع بطانة الرحم هو الوحيد الذي يسمح بإظهار اختلال توازن التأثير الإسترو-بروجستاتي في مستوى المخاطية.

- أو **توجد مشكلة دورانية:** احتقان حوضي ، يترافق أحياناً بدوالٍ حقيقية مرئية بالتنظير الباطني ، ومسؤولة عن الركود الدوراني الذي يفاقم النزف الطمثي الفيزيولوجي. يتعلق الأمر في أغلب الأحيان بمرأة لديها آلام حوضية وذات مرور صعب في الولادة ومصابة غالباً بالتهاب الملحقات المزمن.

استناداً إلى هذه الفرضية ، فإن التصرف الأكثر حكمة هو بدء معالجة سلّمية تتضمن مستويين متتاليين :

معالجة غير هرمونية: معالجة أساسية بالمقويات الوريدية والشعرية ، والإعطاء الحذر للأدوية المخثرة قبل وبعد الدورات. سواء أكانت هذه الأدوية مفردة أم مشتركة ، فإنه يجب تجربتها على عدة دورات. في حال استمرار الفشل ، يجب الانتقال إلى المرحلة التالية ، بشكل مفرد أو بالاشتراك مع الأدوية المساعدة.

معالجة هرمونية: تهدف إلى استبدال البروجسترون اللوتيني. حيث نبدأ معالجة وقائية لمدة أسبوع إلى 10 في خلال الطور بعد الإباضي للدورة ، وتنتهي ليلة اليوم المتوقع للدورات : 2-3 مضغوطات/يوم من P.S.2 أو P.S.1 إذا كان ذلك ممكناً. يجب تكييف هذه الجرعة مع النتائج التي تم الحصول عليها خلال الدورات السابقة وأن تكون أقل ما يمكن من أجل الحفاظ على نتيجة مرضية. إن فعالية هذه المعالجة أكيدة ، ومن المعروف أنها قادرة على التحكم بالنزف الرحمي العضوي والناتجة على سبيل المثال عن ليفوم.

يمكن أن ترتدي هذه الطموث الوظيفية الغزيرة مظهرين مميزين:

• **الطمث شديد الغزارة الذي يطرح مشكلة طارئة:** وبالتالي من الضروري أخذه بعين الاعتبار، ومعالجته كنزف رحمي عارض. أي اتباع ما يلي بالترتيب:

- استبعاد فرضية بدء الحمل.
- إيقاف النزف بواسطة P.S.3، ويجب الاستمرار بذلك طوال الدورة المعتبرة مع ثلثي أو نصف الجرعة البدئية ابتداءً من توقف النزف.
- بعد نزف الحرمان إكمال التشخيص التفريقي.
- وأخيراً، تثبيت معالجة قبل طمثية وقائية كما وصف أعلاه.

تناوب الطمث الغزير مع نزوف رحمية: وبالتالي فالأمر يتعلق بنزف رحمي غزير، يعالج كمعالجة النزوف الرحمية الوظيفية الاعتيادية.

اضطرابات الدورة التي لا تجب معالجتها:

يوجد في الحقيقة عدد معين من التغيرات الطمثية، يفضل عدم معالجتها، لأنها عابرة ودون آثار:

1. بعضها فيريولوجي بشكل كامل:

ومع ذلك لا يتم التعرف عليها بشكل جيد. تستشير النساء الطبيب أكثر فأكثر من أجل:

• **الدورات القصيرة، الأقل من 28:** هي دورات منتظمة أطول من 21 يوماً. للدورات المنتظمة كل الحظ في أن تكون طبيعية.

• **دورات طويلة تزيد على 30 يوماً:** يقول بعض النساء بشكل شائع أن لديهن تأخر في الدورة، حيث تحدث الطموث بشكل غير منتظم قليلاً كل 35-40 يوماً.

عندما تكون ثابتة لدى نفس المرأة، فإن هذه الفترات تصبح شرعية وفيزيولوجية بشكل كامل. بما أن فترة حياة الجسم الأصفر ثابتة بشكل ملحوظ، بين 12 و14 يوماً، فإن هذه التغيرات تحدث على حساب الطور قبل الإباضي للدورة. وبالتالي يجب تعديل هذه الدورات بمعالجة لا تؤثر إلا خلال فترة إعطائها، كما يجب طمأنة المريضة وجعلها تنجز المنحني الحراري لبضع دورات لإقناعها أن إباضتها تحدث بشكل ثابت قبل 12-14 يوماً من التاريخ المفترض للدورات، مهما كانت فترة الدورة.

نفس الأمر بالنسبة للتغيرات في غزارة الدورة:

• **بعض النساء مقتنعات بأنهن خسرن القليل من الدم:** يتعلق الأمر بعامل شخصي، والأمر الأساسي هو أن تكون الدورات منتظمة.

• **وأخريات يقدرن أنهن خسرن الكثير من الدم:** رأينا أنه من الصعب تقدير الحدود مع الطموث قليلة الغزارة. في حال الشك، فإن الدورات الغزيرة يجب أن تجذب الانتباه بشكل أقل من الدورات التي ازدادت غزارتها بوضوح حديثاً.

2. بعض الاضطرابات في الحدود الفيزيولوجية، ولكنها لا تتطلب أي معالجة:

آ. تم التعرف على نساء تختفي دوراتهن لأقل حادث، ويبدين من وقت ألى آخر انقطاع طمث عابر وعكوس تلقائياً، بسبب صدمة عاطفية بسيطة، أو حتى تغير نمط الحياة (الانتقال للعيش في مكان آخر، العطلات).

ب. تترافق السمنة بطمث قليل الغزارة، وهذه التظاهرات تالية لفرط حمل وزني (وليس العكس، كما تعتقد المريضات غالباً). ولا تتطلب أي معالجة نوعية، لأن عودة الوزن الطبيعي تترافق غالباً بانتظام الدورات.

ج. بعض المريضات المتابعات نفسياً، حيث تكون قلة الطمث تالية لاختلال انتظام مركزي أو لتناول المهدئات النفسية، أو لكلا الأمرين. باستثناء الحالة التي تأخذ

فيها الشذوذات الطمثية صفة نزفية، أو عندما يتطلب السياق ذلك، فيجب الحرص على إحداث طموث منتظمة صنعياً.

3. وفي حالات نادرة:

قد نضطر أحياناً إلى إحداث اضطرابات في الدورات الطبيعية في حالات خاصة، حيث من الممكن أن نؤخر الدورات، التي ستصبح مزعجة في حالات معينة، صنعياً، مثل الزواج، الفحوص، الاختبارات الرياضية، المناسبات الدينية ...الخ.

قلة الطمث spanioménorhée واللاطمث aménorrhée:

يمكن التطرق إلى دراسة هذه الشذوذات بشكل عام، عندما تحدث الدورات عدة مرات سنوياً (قلة الطمث) أو لا تحدث إطلاقاً (انقطاع الطمث، البدئي إذا لم تحدث دورات عفوية إطلاقاً لدى المريضة، أو الثانوي في حال توقف الطمث).

سنستثني الحالات الخاصة جداً لانقطاع الطمث البدئي نتيجة لظروف محددة جداً، والمشكلات التشخيصية التي تسببها. بالمقابل يواجه انقطاع الطمث وقلة الطمث بنفس الطرق التشخيصية والعلاجية. و ذلك عندما لا تبدي امرأة إلا بضع نزوف طمثية سنوياً، يمكن أن نعتبرها أنها تبقى بحالة انقطاع طمث لفترة مؤقتة.

1. الآلية:

في غياب الآفة العضوية للمخاطية الرحمية (الالتصاق الفرجي على سبيل المثال) فإن آلية غياب نزف بطانة الرحم هي دائماً نفسها. لا يوجد المزيد من الإستروجين الداخلي المنشأ من أجل تحريض تكاثر المخاطية التي لا يعتقد أنها ستنسلخ بعد ذلك.

تبقى التسمية الشائعة لهذه الأعراض المتنوعة هي اللاإباضة. وهي نفسها مرتبطة باضطراب في إفراز GnRH.

إن قيم موجهات الأقناد إما أن تكون منخفضة أو منخفضة جداً (قصور مهادي-نخامي) أو طبيعية، أو مرتفعة بالنسبة لـ LH (مبايض سيئة الوظيفة من نوع متعددة الكييسات).

في حالة انقطاع الطمث aménorrhée:

لا يوجد كمية كافية من الإستروجينات من أجل تحريض الانسلاخ النزفي لبطانة الرحم. يشير انقطاع الطمث إلى عدم الإباضة. باستثناء الحالات النادرة، حيث يصبح المبيض غير وظيفي (سن اليأس المبكر). فالأمر دائماً يتعلق بشذوذ في الأمر المهادي-النخامي، حيث يترافق اختفاء الذروات قبل الإباضية لموجهات الأقناد (المسؤولة عن الإباضة) بانخفاض هام جداً قد يصل الى شبه اختفاء في الإفراز القاعدي لهذه المحرضات. وبالتالي فإن المبيض غير محرَّض، يبقى في حالة راحة ويفرز قليلاً من الإستروجين، أو لا يفرز أبداً. و قد رأينا سابقاً أن اللاإباضة هذه يمكن أن تؤدي إلى نزوف رحمية: يمكن أن يكون نفس هذا الشذوذ، (بحسب القيم القاعدية لموجهات الأقناد) مسؤولاً عن التظاهرات المعاكسة تماماً.

في حالة قلة الطمث spanionnénarrhée:

يوجد، أحياناً فقط، كفاية من الإستروجين من أجل إحداث النزوف الباطنية الرحمية. يوافق وجود الإستروجينات بقيم كافية أمران:

* **دورات حقيقية مسبوقة بإباضة وتشكل الجسم الأصفر:** حيث يحدث التتالي الطبيعي لإفراز موجهات الأقناد من وقت إلى آخر وبفاصل عدة أشهر، بدلاً من أن يحدث بانتظام كل شهر. وفي غضون ذلك فإن إفراز موجهات الأقناد القاعدي لا معنى له، ولا يفرز المبيض، غير المحرَّض، أي إستروجين مما يؤدي إلى فترة انقطاع طمث تفصل الدورات الحقيقية. وبالتالي فنحن نتكلم عن قلة الطمث الإباضية.

* **يتعلق الأمر بحرمان من الإستروجينات:** نزوف رحمية وظيفية حقيقية ذات غزارة ضعيفة. في هذه الحالات، يحدث إفراز قاعدي لموجهات الأقناد، من وقت إلى

آخر، حيث يعيد إحياء اصطناع الستيروئيدات المبيضي النوبي. وبالتالي فإن الإستروجينات المفرزة مسؤولة عن تكاثر، ثم انسلاخ بطانة الرحم. ولكن لا يحترم التتالي الاعتيادي لإفراز موجهات الأقناد. لا تظهر القمة الإفرازية، ولا تحدث إباضة. وبالتالي فنحن نتكلم في هذه الحالة عن قلة غزارة الطمث اللاإباضية.

2. السبب:

إن سبب الغياب المطلق أو النسبي للنزوف اطن-الرحمية هو العوز الإستروجيني داخلي المنشأ. ويمكن أن يحدث ذلك لثلاثة أسباب:

- غياب التحريض المبيضي.
- سوء تصنع مبيضي (مبيض تصلبي-كييسي: OSK).
- عدم الاستجابة المبيضية لموجهات الأقناد.

سنتطرق في هذا الفصل لأسباب قلة غزارة الطمث وانقطاع الطمث الثانوي. يمكن أن يكون لهذين العرضين نفس السبب، ومع ذلك توجد 3 أنماط من الشذوذات التي تؤدي بشكل حصري إلى انقطاع طمث ثانوي، وهي:

اختفاء الطمث بسبب تضيق رضي في العنق:

لا يتعلق الأمر بانقطاع طمث بالمعنى الدقيق، لأن بطانة الرحم تنسلخ بشكل طبيعي ودوري، ولكنها تتظاهر سريرياً بنفس الطريقة. يترافق انقطاع الطمث هذا بآلام حوضية شهرية ورحم حساس يتوسع تدريجياً بسبب احتباس الدم الطمثي. وخاصة لوجود سوابق كي لعنق الرحم الخارجي وخزعة عنق الرحم المسببة لجروح والتصاقات.

الالتصاقات الرحمية:

تخرب المخاطية بسبب العمليات الالتهابية، أو بشكل خاص، بسبب التجريف الشديد، وتلتصق الجدر الرحمية، مؤدية إلى طمس الجوف جزئياً أو كلياً، وبالتالي لا تبقى بطانة

رحمية لتستجيب للتحريض الهرموني الداخلي المنشأ والعلاجي. من المهم ملاحظة أنه (من أجل سبب غير مفسر جيداً) قد يحدث انقطاع طمثي في حين أن جزء من المخاطية هو المتأثر بالتصاقات.

سن اليأس المبكر:

يترافق استنفاد المخزون الجريبي قبل عمر 40 سنة بجميع التظاهرات السريرية والبيولوجية وتوقف الطمث الفيزيولوجي مع زيادة هامة في قيم موجهات الأقناد.

يمكن أن تؤدي اضطرابات ندرة الطمث إلى انقطاع طمث ثانوي.

الشذوذات المبيضية:

تشكل النطاق الواسع للمبيضين غير الوظيفيين، حيث تبدو المبايض زائدة الحجم، ذات كيسات جريبية صغيرة مرئية بدرجات من ثخانة قشر المبيض. و ليس لهذا المظهر ما يميزه، لأنه يمكن مشاهدته في العديد من الحالات. ويرى فيزيولوجياً حول فترة البلوغ على سبيل المثال، ويدل ببساطة على وظيفة مبيضية صعبة أو معيبة. ولكون هذا الشذوذ نوعياً، فإنه يجب أن يفسر دائماً ضمن سياقه، وعند ذلك يشار إلى مظهرين مميزين:

- **تناذر Stein-Leventhal (أو OSK النمط I)**: يضم المظهر الكيسي-التصلبي للمبايض التي تكون كبيرة الحجم وبيضاء وخزفية، والتي تبدي بالتنظير إضافة إلى الرحم الأحمر، صورة 3 كريات بلياردو. نلاحظ بالمقطع قشرة ثخينة تغطي كيسات جريبية صغيرة عديدة ذات لون ليموني. تترافق عادة، ولكن بشكل غير ثابت، مع فرط حمل وزني (بدانة) ودرجة شعرانية معينة.

لا يوجد إجماع على السبب الدقيق لهذا الشذوذ المبيضي حصراً (بسبب عوز إنزيمي على سبيل المثال، حيث تبدو هذه المبايض أنها تصطنع الكثير من الأندروجينات، ولا تصطنع كفاية من الإستروجينات) أو سبب تالٍ لاضطرابات في إفراز الحاثات القندية التي اختفت قمتها قبل الإباضية مع ارتفاع في قيمة LH، ونسبة LH\FSH أقل من 1.

يوجد فرط أندروجينية ذو منشأ مبيضي وعملياً، يجب التركيز على أن الأمر يتعلق بمبايض مفرطة الحساسية لحاثات الإباضة.

- **المبايض متعددة الكيسات من النمط II**: تتضمن نفس الجداول السريرية. وتتميز عن النمط I بأن قيمة LH غير مرتفعة، وبالحفاظ على نسبة LH\FSH.

- **حالات حثل مبيضية تصلبية-كيسية**: يزداد حجم المبيضين، ولكنهما لا يبديان نفس المظهر. وبما أن المبايض كيسية أكثر من كونها تصلبية، فإنها مؤلمة عفوياً، وباللمس. وتغير حجمها خلال الفترة قبل الطمثية. تحدث في أغلب الأحيان في سياق الاحتقان أو الالتهاب أو إنتان الملحقات المزمن وعلى أرضية محددة نفسياً ومهيئة سلفاً.

شذوذات التحريض المبيضي ذي المنشأ المركزي:

سواءً كانت مطلقة (انقطاع طمث) أم أقل حدة (قلة الطمث اللاإباضية) أم نوبية ببساطة (قلة طمث إباضية)، فإنها يمكن أن تكون تالية لما يلي:

آ. **ورم نخامي** (غدوم كاره للكروم)، أو فوق نخامي (ورم قحفي بلعومي، كيسة البطين الثالث).

ب. **تثبيط إفراز موجهات الأقناد** بواسطة الستيروئيدات المفرزة بشكل شاذ. الأورام المذكرة المبيضية أو الكظرية، تناذر كوشنغ، فرط تنسج كظري خلقي.

ج. **خلل الوظيفة المهادية-النخامية** التي تحدث على موجهات الأقناد خلال الأمراض العامة الحادة أو المزمنة المتلفة أو في الإصابات الغدية (خلل وظيفة الدرق).

د. **عوز إفرازي مهادي-نخامي** يصيب جميع الحاثات، قصور النخامى، وبشكل خاص بعد الولادة (تناذر شيهان).

هـ. **فرط برولاكتين الدم** الوظيفي أو الورمي.

و. **اضطرابات مركزية**: أرضية نفسية هشة/ أمراض نفسية شديدة (كالقهم الذهني)، المعالجات المضادة للذهان، وبشكل خاص السولبيريد.

ز. إن الرياضيات ذوات المستوى العالي واللواتي يقومون بجهود بدنية شديدة أو متكررة، معرّضات لظهور اضطرابات في الدورة تصيب 10-30% من الرياضيات. وإن آلية اضطراب إفراز GnRH معقدة، تتدخل فيها عوامل مختلفة كالشدة، أو الانخفاض الهام في الكتلة الدهنية، وكذلك العامل الشخصي. إن جميع الفعاليات الرياضية متهمة، ولكن الركض هو المسبب الأكبر. يرتبط تواتر الاضطرابات الطمثية بشكل مباشر مع المسافة الأسبوعية المنجزة. يؤدي إنقاص أو إيقاف الجهود البدنية المكثفة بشكل عام إلى اختفاء هذه الاضطرابات عفوياً.

ي. اضطراب المورثات (اضطراب الصيغة الصبغية): في أغلب الأحيان تكون الصورة الشعاعية طبيعية، وموجهات الأقناد والبرولاكتين منخفضة، والجهاز التناسلي في حالة راحة.

يجب الأخذ بعين الاعتبار، في حالة الاضطراب العميق، الخاصة النسبية لهذه الاضطرابات. يمكن أن تحدث الإباضة الطبيعية في أي فترة، عفوياً أو بعد صدمة عاطفية بشكل خاص. من غير النادر أن نشاهد حالات حمل حادثة خلال انقطاع طمث قديم، وأطواراً لوتينية طبيعية لدى نساء أدخلن للمشفى بسبب انقطاع الطمث أو ندرة الطمث.

3. الإمكانيات العلاجية:

توجد 3 إمكانيات:

أ. إيقاف المعالجة البسيط: عندما لا تبدي المعالجة إيجابية إلا عندما يكون الاستقصاء كامل، يجب تفسير ذلك للمريضة وقبوله من ناحيتها. يجب أن يترافق بمراقبة منتظمة.

ب. عودة الدورات عن طريق تحريض الإباضة: لا تستخدم موجهات الأقناد حيث تحجز لحالات اللاإباضة المسؤولة عن عقم الزوجين وعقابيل الحاثات الأخرى. في هذه الحالات التي نهتم بها، يفضل محاولة إعادة إطلاق الدورة بمساعدة مضادات

الإستروجين التي تؤثر في المستوى المركزي، والتي تحسن الإفراز الداخلي المنشأ لموجهات الأقناد، أي:

سترات التاموكسيفين: وهي الحاث الأقل قوة. وياب خطورة فرط التحريض يجعلها المنتج الأكثر استخداماً في أي عمر.

سترات الكلومفين: في حالة إخفاق المادة السابقة فقط. وهي محرض أقوى، ولكن لا ينبغي استعماله لهذا السبب إلا خلال بعض الدورات، وذلك على أمل أن هذه الدورات ستعود عفوياً بشكل طبيعي عند توقف المعالجة.

ج. إعادة النزوف باطن الرحمية المنتظمة للدورات الكاذبة: بواسطة معالجة تعويضية تختصر طريق الإباضة غير الموجودة، ولكنها تؤثر بشكل مباشر على بطانة الرحم. وبالتالي يجب أن يكون الإستروجين موجوداً سواء الداخلي المنشأ أم العلاجي للحصول على تكاثر بطانة الرحم.

نجري بالتالي اختبار البروجستاتات: عندما يلي إعطاء 10 ملغ من P.S.1 أو P.S.2 لمدة 10 أيام نزفٌ تناسلي، أي أنه عندما يوجد إفراز إستروجيني داخلي المنشأ، في هذه الحالة يمكن الحصول على دورات كاذبة (نزف الحرمان) منتظمة، وذلك بواسطة هذا التتالي البسيط البروجستاتي الشهري.

عندما تكون قيمة البروجستاتات سلبية، يعني ذلك عدم وجود إستروجينات داخلية المنشأ بكميات كافية من أجل تحريض تكاثر بطانة الرحم. من أجل الحصول على نزف حرمان، من الضروري وصف تتالٍ إسترو-بروجستروني كامل، سواء بشكل إسترو-بروجستاتات ضعيفة الجرعة أم انها تصاغ على الطريقة التعاقبية باستخدام المركبات الأكثر قرباً من الستيروئيدات الطبيعية. تمارس المعالجة التعويضية (في هذه الحالة الأخيرة) حتى بالجرعات الضعيفة نوعاً من التثبيط الراجع، ولا تساعد العودة العفوية للدورات.

4. المخاطر المحتملة:

في حالة اضطرابات الدورة، فإن الأخطار المحتملة على الصحة هي نفسها بحسب وجود أو عدم وجود فعالية إستروجينية داخلية المنشأ.

في حالة قلة الطمث، فإن وجود الإفراز الداخلي المنشأ للإستروجينات واضح. بالمقابل، في حالة عدم الطمث، فإن اختبار البروجستاتات قادر على تمييز الحالتين، حيث لا تؤثر البروجستاتات على مخاطية الرحم إلا عند خضوعها مسبقاً للتحريض الإستروجيني.

1. توجد فعالية إستروجينية داخلية المنشأ في حالة ندرة الطمث أو انقطاع الطمث مع اختبار بروجستاتات إيجابي:

هناك خطورة حدوث تحريض إستروجيني دائم للأعضاء الهدف دون تعويض دوري بواسطة البروجسترون بسبب اختفاء الإباضة. و تفترض الفيزيولوجية الطبيعية للنسج الهدف للهرمونات الجنسية الأنثوية، وبشكل أساسي الرحم والأثداء، حدوث تبديل وتآزر متناسق بين الإستروجينات والبروجسترونات. و إن الإستروجينات هي هرمونات التكاثر الخلوي، إن البروجسترون هرمون التمايز والتعضي الخلوي. يؤمن التوازن الكافي الإسترو-بروجستاتي الكمي والزمني اغتذائية صحيحة للأعضاء الهدف. في حين يولد اختلال التوازن، الذي يكون دائماً على حساب البروجسترون، الضمور. و ليس لعدم كفاية البروجسترون نفس النتائج عندما تتظاهر في مستوى بطانة الرحم أو في مستوى الغدة الثديية.

أ) **بطانة الرحم**: رأينا أن الإستروجينات تمارس في مستوى المخاطية الرحمية، تأثيراً تكاثرياً في مستوى النسج الثلاثة، الظهارية والسدوية والوعائية.

يؤدي ظهور إفراز البروجسترون بعد-الإباضي إلى تمايز بطانة الرحم من أجل التحضير للتعشيش. وفي غيابه يكون تسهيل الانسلاخ الكافي في فترة الطمث. لا يستطيع البروجسترون أن يؤثر إلا على نسيج خضع سابقاً لتشرب إستروجيني، لأن الإستروجينات هي التي تحدد ظهور المواقع المستقبلة الخلوية للبروجسترون.

لظهور البروجسترون كمضاد إستروجيني في مستوى المخاطية، يكون بتخفيض من جهة مواقع مستقبلات الستيروئيدات، ومن جهة أخرى بتسهيله لتأثير الدي هيدروجيناز الذي يستقلب الإستراديول إلى إسترون الأقل فعالية بكثير في مستوى بطانة الرحم. كما يؤدي البروجسترون أيضاً إلى انخفاض اصطناع DNA، مع انخفاض عدد الانقسامات الخيطية، ونقص تكاثر بطانة الرحم.

عندما يكون إفراز البروجسترون غير كافٍ على المستوى الكمي، وكذلك من ناحية المدة يصبح التأثير المضاد للإستروجين غير كافٍ ويمكن أن يؤدي إلى فرط تنسج في بطانة الرحم. يمكن أن يتحول فرط التنسج البسيط هذا مع الوقت إلى فرط تنسج غدي، ثم إلى فرط تنسج لا نمطي، و أخيراً إلى سرطان. و بالتأكيد أنه يوجد مشكلات تصنيف-مرضية في مستوى فرط تنسج بطانة الرحم، ولكن بشكل عام، نعتبر أن كل فرط تنسج بنيته النسيجية شاذة انه له خطر تسرطن عال.

يحدث سرطان بطانة الرحم بشكل أساسي لدى النساء المسنات، حيث تشاهد 90% من الحالات بعد عمر 50 سنة، و55% قبل عمر 65 سنة. يصل تواترها اليوم إلى مستوى تواتر سرطان العنق، بدون شك بفضل انخفاض تواتر سرطان العنق نفسه. ولكن توجد درجة زيادة معينة في تواتر سرطان بطانة الرحم مرتبطة بتحسن استقصائه لدى النساء ذوات مستوى الخطورة العالية، وإطالة الحياة، وكذلك بزيادة لبعض عوامل الخطورة.

ترتبط عوامل الخطورة هذه بشكل أساسي بالتعرض للإستروجينات. يضاعف وصف الإستروجينات لوحدها لفترات طويلة خطر تسرطن بطانة الرحم بعامل 1.5 إلى 5 بحسب الدراسات. ومن الثابت حالياً أن سرطان بطانة الرحم يحدث بشكل أساسي بعد ماضٍ طويل من القصور البروجستاتي، يتميز باضطرابات الدورة، ويشاهد بشكل أكثر تكراراً لدى المريضات اللواتي يبدين ندرة طمث مع عسر تصنع تصلبي-كيسي مبيضي على سبيل المثال، ولدى المريضات الحاملات لأورام إستروجينية مفرزة أو خضعن لمعالجات إستروجينية استثنائية طويلة.

يُؤَمَّن منع هذا النمط من الخطورة بالوصف الدوري لبروجستاتات progestatif لا تؤدي إلى ظواهر استقلابية. يُحدث تأثير البروجسترون العلاجي في مستوى المخاطية انخفاض قيمة المستقبلات النووية للإستراديول وزيادة فعالية 17-بيتا-دي هيدروجيناز، وكذلك نقص اصطناع DNA بشكل معتمد على الجرعة. وأخيراً بينت دراسة Tome بوضوح أنه من أجل أن يكون وصف البروجسترونات واقياً بشكل كامل لفرط تنسج بطانة الرحم، فإنه يجب وصفها لفترة تتجاوز 12 يوماً/شهر.

ب- الغدة الثديية: تمثل الغدة الثديية المستقبل الرئيسي الآخر للهرمونات الجنسية الأنثوية. إن الخطورة التي تدعو لتقييم عدم كفاية البروجسترون على الغدة الثديية أكثر تعقيداً من مستوى بطانة الرحم حيث يوجد افتراض هام حول مسؤولية العوامل الهرمونية في وبائية سرطان الثدي. بالمقابل، حتى الآن، يتعذر إثبات هذه العوامل.

يوجد في الحقيقة عوامل وبائية شخصية تم التعرف إليها، كالبلوغ المبكر أو العَوَط (عدم الحمل) أو الحمل الأول المتأخر (الحمل العزيز)، وكذلك انقطاع الطمث المتأخر التي تشير إلى دور البيئة الهرمونية. تتطلب هذه العوامل المحرضة زمن كمون هام لتظاهر. خلافاً لما كان سائداً في الماضي، لا يوجد عامل هرموني مسبب بشكل مباشر كالإستراديول أو البرولاكتين، ولكن توجد بيئة هرمونية تؤثر على الشك بالمولدات السرطانية، و يرتبط هذا الشك بفترة التعرض لبيئة غدية صماوية مناسبة.

من بين كل الفرضيات المتعلقة بدور الهرمونات في نشوء سرطان الثدي، تبقى فرضية Moolgavkar في التطور الخلوي وثيقة الصلة بالمعطيات الحالية، حيث تسمح هذه النظرية بفهم أنه في طور النمو الأعظمي للغدة الثديية، تحدث زيادة في الخلايا الوسيطة التي هي أحد طرق التطور نحو الخلايا الشاذة، ثم بعد ذلك للسرطان carcinome.

يحدث هذا النمو بتواسط الإستروجينات، ولاسيما في فترة قبل البلوغ. بالمقابل، يزيد تأثيرُ البروجسترون وكذلك البيئة الهرمونية للحمل التطور نحو الخلايا المتمايزة وبالتالي نقص عدد الخلايا الوسيطة.

يـزداد اشـتباه تأثـر الغـدة الثديـية بالعـوامل البيئـية المـولدة للـسرطان، بالتحـريض الإسـتروجيني الفيزيولوجـي، وعـندما لا يـتدخل تـأثير تمايـز البروجـسترون أو المـناخ الهرموني للحمـل، كما نفهـم أيضاً الـدور الواقـي للحمـل المبكـر الأول. وبهذا الشكل تـوجد نوافذ خلال الحياة التناسلية، مفتوحة من أجل نشوء السرطان في حين أن تحريض السرطان أصعب في فترات أخرى.

طُورت نظرية النوافذ هذه بشكل أساسي من قبل Korenman. حيث تُفْتح النافذة الأولى عند ظهور الإفراز الإستروجيني في عمر 8-10 سنوات تقريباً. وتستمر كامل الفترة التي يكون فيها الإفراز الإستروجيني مفرداً عملياً، أي منذ بدايته حتى ظهور الدورات الإباضية الجيدة النوعية، وقيم بروجسترون بلازمي بعد-إباضية كافية. في الحقيقة، تزيد الإستروجينات حساسيةَ الغدة وتكاثرها. و إن الإفراز الإستروجيني مفرداً منذ ظهوره يتميز ببدء تطور البرعم الثديي وحتى ظهور الدورات الأولى. إن الدورات الأولى معيبة بشكل عام على المستوى اللوتيني، حيث إن 80% من الدورات لا إباضية منذ البلوغ. تبدأ هذه النافذة بالانغلاق منذ ظهور الدورات الإباضية جيدة النوعية، ويغلقها الحمل الأول تماماً، حيث يلي الولادة بشكل عام ظهور دورات إباضية طبيعية.

تفتح النافذة الفيزيولوجية الثانية مع الاضطرابات التي تصيب الدورة في مرحلة ما قبل سن اليأس، ولكن يعتقد أن كل حالة تترافق بقصور لوتيني ملحوظ أو تحريض إستروجيني مفرد تفتح نوافذ جديدة خلال الحياة التناسلية الأنثوية.

قد تكون نظرية النوافذ الإستروجينية هذه استثنائية جداً، ولكنها مترابطة مع نظرية Moolgavkar في التطور الخلوي، وكذلك مع وبائية سرطان الثدي. كما تم تأكيدها من قبل الدراسات التي أجريت بعد تشعيع المنطقة الصدرية أو الغدة الثديية، العلاجي (التصوير الشعاعي) أو العارض (القنبلة الذرية).

أثبتت هذه الدراسات زيادة خطر سرطان الثدي لدى جميع النساء اللواتي خضعن للتشعيع. ومع ذلك لم يزدد هذا الخطر بشكل هام إلا عندما حدث التشعيع في الفترة العمرية 12-18 سنة، أي خلال النافذة الإستروجينية الأولى.

إن دور البيئة الهرمونية غير المتوازية الإستروجينية معروف بما أن زيادة نسبة الإستروجينات/البروجستاتات في الطور اللوتيني تزيد خطر تطور الأمراض السليمة للثدي، وإن دورها المهيئ في تطور الإصابات الأكثر شدة معروف أيضاً.

2. عدم كفاية الإستراديول:

يجرى في طور انقطاع الدورة مع اختبار البروجستاتات progestatifs السلبي. حيث دُرست نتائج اختفاء إفراز الإستراديول في العضوية الأنثوية بشكل جيد، وقد تم التعرف عليها منذ عدة سنوات في نطاق الفترة التالية لسن اليأس. من الصعب غالباً مقارنة المعطيات التي تم الحصول عليها في ذلك العمر مع النساء الأصغر عمراً. ومع ذلك يمكن أن تكون المشكلة موجودة، بشكل أساسي في مستوى الكتلة العظمية وبشكل ثانوي في **مخطط الليبيدات.**

أ. الكتلة العظمية: تتشكل الكتلة العظمية الحاجزية الترابيق Trabécularie بشكل أساسي خلال المراهقة، ويتم بلوغ قمة الكثافة العظمية بين عمر 15 و25 سنة. واعتباراً من عمر 30 سنة تحدث خسارة سنوية في العظم الحاجزي، بنسبة 1-2% تقريباً. عند سن اليأس، تتسارع الخسارة العظمية الحاجزية لتصل إلى 5-20%. ويقدَّر أنه يتم بلوغ العتبة المتعلقة بانكسار العظم عندما تصبح الكثافة العظمية أقل من 70 ملغ/مل.

إن دور الإستروجينات أساسي في بناء وتدرّك الكتلة العظمية. حيث تُبنى الكتلة العظمية خلال المراهقة بتأثير الإستروجينات، وإن اختفاءها مسؤول بشكل أساسي عن تسارع خسارة الكتلة العظمية في سن اليأس.

إن دور الإستراديول هام في الحفاظ على الكتلة العظمية. حيث يزيد الامتصاص الهضمي للكالسيوم وكذلك إفراز الكالسيتونين، وينقص إفراز الهرمون نظير الدرقي. يحرض الإستراديول فعالية البانيات العظمية التي تحوي على مستقبلات هرمونية، وتلعب دوراً في بناء العظم الحاجزي. وبالتالي نفهم لماذا أن عدم كفاية الإستراديول يمكن أن تتجلى بنقص الفعالية البانية للعظام وتوازن سلبي للبناء/الرشف العظمي لمصلحة الإرشاف.

درس نقص الكتلة العظمية لدى الشابات متوقفات الطمث، بشكل خاص لدى الرياضيات ذات المستوى العالي، حيث أثبت وجود علاقة مباشرة بين كثافة العظم الحويجزي والتواتر السنوي للدورات الطمثية. و لم يدرس العظم القشري ذو التنظيم الأكثر تعقيداً بالنتيجة. إن هذا التأثير الضار لانقطاع الطمث، بسبب عدم وجود الإستروجين، على الكتلة العظمية قابل للعكس عندما تعود الدورات الطمثية.

نظرياً، أمكن حساب أن المرأة الشابة التي فقدت 50% من دوراتها الطمثية قبل عمر 20 سنة تبلغ كثافة عظمية عظمى من رتبة 150 ملغ/مل ، أي أقل بـ 25% من الوسطي المعتبر طبيعياً. وعندما تكون هذه المعلومات مؤكدة، فهناك خطر بحدوث وهن عظام مبكر قبل سن اليأس ، وهذا ما يطرح مشكلة الوقاية، ذلك سواء بالتغذية المتوازنة وبشكل خاص بالكالسيوم، أو إعطاء الإستروجينات بشكل إسترو-بروجستاتي estro-progestative.

ب. مخطط الشحوم: يزيد الإستراديول قيمة الأبوبروتين AI، وينقص قيمة LDL-كولسترول وAPO-B، وكذلك نقص مستقبلات LDL كوليسترول. وإن كانت هذه التغيرات ما زالت خاضعة للنقاش لدى الفتاة الشابة، فإنها يجب أن تدعو على الأقل لتقييم المخاطر القلبية الوعائية على المدى الطويل والناتجة عن الحرمان من الإستروجين، وإن كانت هذه التأثيرات المحتملة على الصحة ما زالت نظرية حالياً، يجب الحذر دائماً. لأن الكثير من هذه النتائج تتطلب زمن كمون هام جداً قبل أن تظهر.

إن الوظيفة الكاملة للمبيض الغدي-الصماوي ضرورية من أجل الإرقاء الدموي لدى المرأة طوال فترة الحياة التناسلية. و يجب أن يعالج خلل الوظيفة الغدية الصماوية للمبيض، كما تعالج الشذوذات الإفرازية لأي غدة صماوية. ويجب مواجهة استطباب المعالجة التعويضية أو الإسترو-بروجستاتية بحسب الحالات، حيث إن المركبات العلاجية المتوافرة حالياً لا تسبب أي تأثير ضار معروف.

5. التصرف الواجب اتخاذه:

يهدف بالترتيب إلى تحقيق هدفين:

- وضع خطة: بعد التعرف على الاضطراب، حيث يجب تحديد سببه واكتشاف جميع الشذوذات التي تتطلب معالجة نوعية.
- تحديد (استناداً لهذه الخطة وكذلك للمعطيات المناسبة لكل مريض) التصرف العلاجي الأفضل الواجب اتخاذه.

1. خطة البدء:

يجب إجراؤها بشكل كامل، وبعد ذلك أيضاً خلال التطور المرضى، حيث يمكن أن تستدعي بعض العناصر القيام بالمراقبة. وهي تختلف فيما إذا كانت الحالة انقطاع طمث أو ندرة طمث، مما يتطلب التعامل معها بشكل مختلف. و يجب أن تكون الخطة شاملة، لأن هذه الاضطرابات الطمثية يمكن أن تكون العرض الأول لإصابات نسائية عديدة.

- **في حالة انقطاع الطمث الثانوي:** يعمل الاستجواب على تحديد السوابق العلاجية والمنحني الوزني. أما الفحص العام فيقدر بشكل خاص احتمال وجود التأثيرات على الخواص الجنسية الثانوية للحرمان من الإستروجينات وحالة الشعرانية واحتمال ثر الحليب وحالة العنق الخارجي. كما أنه من الضروري أن نطلب:

- صورة شعاعية للسرج التركي: عند أقل شك بحسب اللوحة السريرية، إجراء استقصاءات عصبية - شعاعية أكثر دقة مثل M.R.I.
- تصوير البوق ضروري في حالة السوابق باطن الرحم الموجهة: عندما يستمر انقطاع الطمث بالرغم من المعالجات التعويضية. يجب إجراء معايرة HCG قبل تصوير البوق، لأنها تستقصي الحمل البدئي.
- المعايرة البلازمية لموجهات الأقناد: لا يزداد FSH وLH إلا في حالة سن اليأس المبكر، إن اختبار GnRH غير مفيد غالباً إلا كمعايرة قاعدية.

- معايرة البرولاكتين البلازمي: للبحث عن فرط برولاكتين الدم.
- معايرة الستيروئيدات الجنسية: إن معايرة الأندروجينات هي الوحيدة التي تقدم فائدة حقيقية في استقصاء فرط الأندروجينية. تكون الإستروجينات في جميع الأحوال في مستوى منخفض جداً (كما يثبت ذلك انقطاع الطمث وفحص المستقبلات)، وكذلك البروجسترون البلازمي (بفعل الإباضة).
- بالتنظير الداخلي: يبين التنظير الجوفي الجهاز التناسلي الباطني في سياق الحوادث العمليات الإنتانية وبشكل خاص حالة المبايض الكبيرة سئية الوظيفة، أو الطبيعية التي تبدو في حالة راحة، أو ذات مظهر موافق لسن ليأس. إن التشخيص في الحالة الأخيرة صعب وخطيرعلى المرأة الشابة ويتطلب إجراء خزعة تحت التنظير الجوفي. ومع ذلك يجب ملاحظة أن التأكد ممكن من المعلومات التي يعطيها الإيكوغرافي والمعايرة الديناميكية لموجهات الأقناد (اختبار LH-RH) مما يجعل التنظير الجوفي دون فائدة.

- **في حالة ندرة الطمث:** الاستقصاء الواجب إجراؤه مشابه، ولكن مع الاختلافات التالية:

- من المفيد الطلب من المريضة إجراء منحنٍ حراري على مدى عدة أشهر، من أجل تمييز ندرة الطمث الإباضية من اللاإباضية. في الحالة الأولى، تُسبق الدورات بهضبة حرارية مميزة للأيام '12-'14 (وأحياناً تخص تناذراً قبل-طمثي نموذجياً).
- لا يمكن أن يتعلق الأمر بأسباب رحمية. لا ينصح بإجراء تصوير البوقين.

تقوم هذه الخطة في النهاية باستبعاد الشذوذات التي تتطلب معالجة مناسبة لها، وسنذكرها بإيجاز:

- في حالة انقطاع الطمث الثانوي الحصري:

آ. القهم العصابي: السوابق والحالة السريرية.

ب. سن اليأس المبكر: يوجه الارتفاع الدائم في قيم موجهات الأقناد، غياب الجريبات الأصلية عند خزع المبيض الذي يحتوي على آثار إباضة قديمة.

ج. الأسباب الشكلية: التصاق الرحم ذو المنشأ الميكانيكي (سوابق التجريف، تصوير البوقين) أو الإنتاني (السل التناسلي ممكن دائماً)، اختفاء الطمث (السوابق والأعراض ومظهر العنق الخارجي).

- **في حالة ندرة الطمث أو انقطاع الطمث الثانوي:**

آ. فرط برولاكتين الدم.

ب. الأورام العلوية: يوجه التصوير الشعاعي العصبي.

ج. الأمراض العامة الحادة، أو المزمنة المتلفة.

د. الاضطرابات الغدية الصماوية (السريرية والبيولوجية) الدرقية أو الكظرية؛ قصور النخامى التالي للولادة أو الناتج عن اضطراب مورثي.

هـ. الأمراض النفسية وعلاجاتها (السوابق).

و. المبايض المتصلبة الكيسية I و II (OSK) مع شعرانية.

في الحقيقة، في أغلب الحالات لا يتم إثبات وجود شذوذ محدد، ونجد أنفسنا أمام الحالات التالية:

- ندرة طمث أو انقطاع طمث مفرد، دون شذوذات سريرية.
- سرج تركي طبيعي.
- موجهات أقناد طبيعية أو منخفضة، برولاكتين طبيعي وكذلك بالنسبة للأندروجينات.
- بالإيكوغرافي: المبايض في حالة راحة أو طبيعية أو ذات مظهر وظيفي، زائد الحجم.

2. التصرف العلاجي:

حال انتهاء الاستقصاء، فإن التصرف العلاجي لا يعتمد عملياً (في أغلب الحالات) إلا على معطيات واحتمالات كل مريضة التي تمثل كل مرة حالة خاصة. يجب أن نتذكر دائماً مفهومين أساسيين قبل تحديد المخطط العلاجي:

آ. ضرورة التفكير على المدى البعيد: من المستحيل توقع التطور العفوي لهذه الشذوذات لدى مريضة معطاة، وبالنتيجة، يجب من التفكير على المدى البعيد، وكأن هذا الاضطراب سيستمر طوال الحياة التناسلية وغالباً ما يكون هذا هو الحال.

ب. المرونة الضرورية في المعالجة: أمام تغير هذه الاضطرابات لدى نفس المريضة (التحول من ندرة الطمث إلى انقطاع طمث ثانوي، أو، على العكس، الانتظام العفوي للدورة)، وتمنيات هذه المريضة (الانتقال من مشكلة ذات اضطرابات بسيطة في الدورة إلى عقم).

ضرورة التفكير على المدى البعيد تفسر ضرورة إجراء استقصاء بدئي (لأن المعالجة يمكن أن تبدل المعطيات فيما بعد)، وضرورة المراقبة المنتظمة للمريضة، والتواصل الثابت مع المريضة التي اكتسبنا ثقتها منذ البداية.

آ. **يتعلق الأمر بمراهقة دون حياة جنسية:** يجب التأكد، في هذا العمر، من غياب الشذوذات التطورية، مع غياب الصدمات النفسية مع تركيز الانتباه على الحياة التناسلية. تتألف الخطة البدئية من استقصاء عصبي شعاعي (من أجل استقصاء التشكلات الجديدة الناشئة) ومعايرة البرولاكتين وموجهات الأقناد (من أجل استبعاد الشذوذات القندية غير القابلة للعكس) وكذلك من استقصاء السل. من غير المفيد الاستعانة بالتقييم النفسي للفتاة الصغيرة في تحديد الخط العلاجي. من وجهة نظر علاجية، تناقش 3 احتمالات بحسب الحالة:

- يبقى إيقاف المعالجة التصرف الأكثر عقلانية، شرط تفسيره وقبوله بشكل كامل من قبل الفتاة الصغيرة، وبشكل خاص من قبل عائلتها، ويجب دعمه بثلاث نقاط محددة:

- الطمأنة بالنسبة لغياب الآفة التطورية أو غير القابلة للعكس.
- الطمأنة على الإمكانيات التالية للإنجاب شرط اتباع معالجة في حينها.
- الشرح بأن الطموث المنتظمة ليست ضرورية طبياً في هذا العمر الصغير واستبدال المراقبة السريرية بالمعالجة.

يجب وصف معالجة تعويضية كلما كان ذلك ممكناً، أي مركب إسترو-بروجستاتي Estro-progestatifs (مشاركة بين إستروجين طبيعي وP.S.1) بحسب الحالة الإستروجينية داخلية المنشأ، وسنبين نماذجها فيما بعد.

ب. حالة امرأة لديها حياة تناسلية: ولكن ليس لديها رغبة في الأطفال، على الأقل حالياً. لا بد من استخدام مانع حمل من أجل إمكانية الحمل بإباضة مفاجئة. يمكن حل المتطلبات المتتالية للتعويض الهرموني والتأثير المانع للحمل، سواء بجمعهما معاً أو بإعطائهما بشكل منفصل:

1. **بجمعهما:** يسمح وصف إسترو-بروجستاتي مانع للحمل بتأمين تعويض هرموني مهما كانت الحالة الإستروجينية داخلية المنشأ. في الحالات التي يستمر فيها الإفراز الإستروجيني المبيضي، فإن المركب الإسترو-بروجستاتي يلغي الإفراز بسبب تأثير المثبط المهادي-النخامي. مما يضع المبيض شيئاً فشيئاً في حالة الراحة. إن ميزة هذا الحل هي بساطته، لا توجد خطورة باستثناء خطورة اشتداد خلل الوظيفة المهادية-النخامية بسبب التثبيط المديد الإسترو-بروجستاتات. الذي يمكن أن يتجلى عند إيقاف المعالجة بسبب عودة انقطاع الطمث لدى النساء منقطعات الطمث سابقاً، أو بسبب حدوث انقطاع الطمث المديد لدى النساء اللواتي كن سابقاً في حالة ندرة طمث. من الصعب تأكيد هذه الخطورة، في الحقيقة، ولا يمكن التحقق منها دائماً عملياً.

تمثل التأثيرات الاستقلابية الضارة للإيثنيل إستراديول (وهو إستروجين حصري للمستحضرات الإسترو-بروجستاتية المانعة للحمل) السيئة على المدى الطويل. من الضروري استخدام صيغ إسترو-بروجستاتية لا تتجاوز 30 ميكروغرام من الإيثنيل

إستراديول بالمشاركة مع مركب بروجستاتي ليس له تأثيرات استقلابية من النمط الأندروجيني.

2. بالفصل بين التأثيرين: من الممكن حل مشكلة منع الحمل دون استخدام هرمونات (البيوض القاتلة للنطاف، الواقيات الذكرية، اللصاقات داخل الرحمية لدى النساء اللواتي حملن سابقاً) ووصف معالجة تعويضية هرمونية في هذه الشروط، من غير الضروري إجراء تثبيط مهادي-نخامي. وبالتالي من الممكن استخدام مخططات علاجية أخف بكثير على المستوى الاستقلابي، مع تأمين تعويض هرموني فعال.

- في حالة التحريض الإستروجيني الدائم (ندرة طمث وانقطاع طمث مع اختبار بروجستاتي إيجابي). من الممكن وصف مركب بروجستاتي صنعي ليس له تأثيرات استقلابية (P.S.1) 12-14 يوماً/شهراً. يحدث نزف المنع بعد عدة أيام من قطع المركب البروجستاتي. و من غير الضروري حساب أخذ المعالجة بحسب أيام الدورة. ونستطيع الاستعانة بالمفكرة، تبدأ المعالجة على سبيل المثال في اليوم الأول من كل شهر.
- في حالة انقطاع الطمث بسبب غياب الإستروجين، من الممكن مشاركة إستروجين طبيعي أو نصف طبيعي بالطريق الفموي أو الجلدي، لمدة 21 يوماً، مع إضافة، وفي الأيام الـ 12 الأخيرة، مركب بروجستاتي دون تأثيرات استقلابية، بجرعة كافية. إن نزف المنع الذي يمكن تمييزه دائماً مقارنة بباقي ايام الشهر يجب أن يحدث في نهاية التعاقب الإسترو-بروجستاني.

المشكلة هي معرفة الطريقة التي نستقصي بها استعادة عفوية للدورة من أجل التوصل للفطام الموصوف. يكفي أن نتجاوز دورة علاجية من وقت إلى آخر، لفترة شهر، من أجل التأكد من عودة الدورات العفوية أو لا.

في الحالة الأولى، من الضروري التحقق أن الدورات التالية تحدث بالفعل بشكل عفوي. في الحالة الثانية، من الممكن معاودة التعاقب العلاجي الشهر التالي.

ج. حالـة امـرأة ترغب بإنجاب أطفال: توجد هنا مشكلة عقم الزوجين، بسبب اللاإباضة، التي يجب أخذها بعين الاعتبار بالعديد من الخطوات المتتالية:

- استقصاء اللاإباضة.
- التأكد من غياب عوامل العقم الأخرى لدى الشريكين.
- بما أن وجود البيضة ضروري، يجب أن يسبق المخطط العلاجي الحقيقي بحاثات الإباضة، بادئين بالتاموكسيفين لنتحول، في حالة الفشل، إلى الكلوميفين، وأخيراً إلى HMG في حالة الضرورة. يتطلب استخدام الدواءين الأخيرين بعض الخبرة.

الخاتمة

إن اضطرابات الدورة ذات التظاهرات النزفية هي الوحيدة التي تعلل تصرفاً علاجياً منهجياً علاجياً أو واقياً. وأمام جميع الاضطرابات الأخرى، فإن الاختيار بين إيقاف المعالجة والمعالجة التعويضية يجب أن يعتمد على استقصاء منجز. وهذا الأخير لا غنى عنه من أجل استبعاد الاضطرابات التي تسوّغ معالجة خاصة، أو استقصاء الاضطرابات التي لا تشكل اضطراباتها الطمثية سوى عَرَض. لا ينبغي وصف أي معالجة تعويضية بدون هذه الاحتياطات الأساسية.

الفصل العاشر

التناذر ما قبل الطمث

يمثل التناذر قبل الطمث الانزعاج الوظيفي الأكثر شيوعاً بالنسبة للمرأة. وهو عبارة عن مجموعة من التظاهرات السليمة التي يمكن أن تصيب جميع الأعضاء، والنقطة الوحيدة المشتركة لها، هي خاصتها الدورية خلال الأيام السابقة للدورات. وتختفي في بداية أو أثناء الطمث. من الصعب تقدير تواتر هذه الإمراضية بدقة، بسبب خاصتها الشخصية بشكل أساسي. ومن المستحيل أن نحدد بالتأكيد الدرجة التي يصبح عندها جهد حيضي بسيط تناذراً قبل طمثي. يقدر هذا التواتر بشكل عام بنسبة 35-40% من مجموع النساء.

التظاهرات السريرية:

تشكل الفترة السابقة للطمث فترة خاصة في حياة المرأة. حيث تشعر أغلب النساء بأن دوراتهن تأتي بمجموعة من الأحاسيس التي يصعب تحديدها، إن التناذر القبل الطمثي ليس إلا اشتداداً لهذا الجهد الطمثي الفيزيولوجي، الذي لا يصبح إمراضياً إلا عندما تكون شدته كافية لتطلب المريضة تخفيفاً له.

إن تظاهرات التناذر قبل-الطمثي مرتبطة بشكل وثيق بالأرضية، وخاصة بكل مريضة. حيث يجب الحديث عن التناذرات قبل الطمثية. ولكن تشاهد 3 أنواع من الأعراض المعروفة جيداً. وتتميز إحداها في الجدول السريري:

التوتر الثديي:

يحدث ألم ثدي على الأقل. وبالدرجة الأكبر يصبح الثدي مشدوداً ومؤلماً ويمكن أن يعيق حركة الذراع. يمكن أن يظهر هذا العرض في ثدي طبيعي وثدي مصاب بآفة انقسامية matose.

التوتر البطني الحوضي:

انتفاخ بطني مختلف الشدة مزعج دائماً، ويترافق غالباً مع إمساك، أو ثقل حوضي أكثر من كونه ألماً حقيقياً.

التوتر النفسي:

إن تغيرات السلوك الأنثوي قبل الطمث كلاسيكية دائماً، حتى إن من يحيطون بالمرأة يتعرفون غالباً على قرب حدوث الطمث. وهي فترة انخفاض الأداء الشخصي والذكائي، و كما تثبت الإحصائيات، زيادة واضحة في تواتر السلوكيات غير الطبيعية (حوادث السيارة) والجنحية (من الجنحة البسيطة حتى الجريمة) والانتحارية. على المستوى السريري، فإن الصعوبات الأكثر شيوعاً هي سرعة الاستثارة، أو على العكس النعاس مع التعب وربما حدثت نوبات اكتئابية عابرة.

علاوة على هذه الأعراض الشائعة، فإن الأرضية الخاصة بكل امرأة يمكن أن تظهر بشكل صعوبات عابرة، يمكن أن تصل إلى جميع الأجهزة. وأكثرها شيوعاً: الشقيقة، الاضطرابات الهضمية، اضطرابات العبور، ثقل في الأغشية السفلية..... يمكن أن تكون هذه التظاهرات متعددة. وتؤدي في أسوأ الأحوال إلى حدوث مرض قبل طمثي حقيقي، حروري أحياناً، ويصيب بالعجز بشدة. تظهر الاضطرابات بشكل عام في الأسبوع السابق للطمث، وتختفي بسرعة في فترة حدوث الدورات.

في الأشكال الأشد، يمكن أن تتطاول الفترة الصعبة. وتظهر الاضطرابات ابتداءً من منتصف الدورة حتى الأيام الأولى للطمث. وأخيراً من غير النادر أن تترافق بتناذر بين طمثي، حيث لا تتعرف المريضة على الفترة إلا خلال الأيام التي تلي الدورات.

يشاهد نوعان من الأمراض المتقلبة بشكل شائع :

- المعادوة أو التكرر للأعراض المزمنة لتناذر ما قبل الطمث، سواء كانت هضمية أو تنفسية أو نفسية أو جلدية أو أعراض أخرى. وهذه المشاهدة كلاسيكية جداً. ولكن على المستوى العملي، من المفيد معرفة أن اشتداد الدورة يمكن مقاومته بنفس الطريقة التي يقاوم فيها التناذر السابق للطمث.
- ظهور إمراضية محددة سابقة للطمث، دون التناذر السابق للطمث الذي حددناه، سواء كانت عصبية (صرع – شقيقة) أم بولية (إصابة مثانية غدية صماوية) أم تنفسية (بصاق الدم، ربو). لكن الهرمونات الجنسية لا تسبب الأعراض المرضية، إنما توجد التأرجحات الغدية الصماوية الأرضية المناسبة. نستطيع، بتعديل اللعبة الهرمونية، أن نمنع ظهور هذه الظواهر دون تغيير الأرضية.

في جميع الحالات، يجب أن تترافق معالجة الشذوذ نفسه، ومعالجة الأرضية، كلما كان ذلك ممكناً.

التطور:

يظهر التناذر السابق للطمث عادة بشكل تدريجي خلال الحياة التناسلية أو بعد ظروف بادئة له: ولادة أو إجهاض، إنتان تناسلي، صدمة نفسية عاطفية. ويصيب بشكل انتقائي النساء اللواتي ينتمين إلى وسط اجتماعي–ثقافي معين. إنه أكثر ندرة في الوسط الريفي منه لدى العاملات في أعمال مضنية. ويشاهد بشكل خاص في المجتمع المدني لدى النساء من الطبقة المتوسطة أو الميسورة، قليلات الفعالية أو الذكاء.

يشير ذلك إلى خاصة رئيسية للتناذر السابق للطمث، (تتأكد خلال التطور المرضي) هي أهمية العوامل النفسية. حيث تحدث الأعراض غالباً بعد صعوبات أو صدمات نفسية. ويخضع إيقاع تطورها وشدتها خلال الدورات إلى أحداث الحياة النفسية–العاطفية وفترة الحياة التناسلية. يجب أخذ هذا البعد بعين الاعتبار عند المعالجة وتقدير فعاليتها.

مهما كان نمط بدايته، فإنه لا يمكن توقع تطور التناذر ما قبل للطمث. حيث يختفي عادة عندما تتوقف الطموث أثناء الحمل، وعند سن اليأس. ولكن الأمر ليس منهجياً، يمكن أن يظهر التناذر السابق للطمث النمطي في التاريخ النظري للدورات خلال الشهرين أو الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل. وقد يشتد التناذر عند سن اليأس، ويستمر لعدة أشهر أو سنوات عند توقف الطموث، ويكون فيزيولوجياً أو تالياً لتعقيم Castration جراحي.

يجب أن نلاحظ العلاقات الوثيقة بين التناذر ماقبل الطمث وانسمام الدم الحملي. يظهر انسمام الدم انتقائياً لدى النساء المعرضين للتناذر ماقبل الطمث. وهو لا يختفي، بل على العكس يشتد في بداية الحمل. وبالعكس، فإن النساء اللواتي كن مصابات بانسمام الدم الحملي لديهن خطورة كبيرة في أن يصبن بعد ذلك بتناذر ما قبل الطمث. وقد يكون لهاتين الآفتين أسس فيزيو- مرضية مشتركة.

الآلية المرضية:

تبقى غامضة على الرغم من تعاقب النظريات منذ عصر هيبوقراط الذي كان يتحدث عن "الدم الهائج الذي يبحث عن طريق خارج الرحم" ومن هنا أتى اسم المرض "داء النظريات" الذي يسمى به التناذر أحياناً.

يبدو أن الفعل الرئيسي الأساسي للتناذر ماقبل الطمث هو زيادة النفوذية الشعرية مع تشكل وذمة نسيجية خلالية، وبشكل خاص ثديية (ألم في الثدي)، ودماغية (تظاهرات عصبية نفسية)، وبيريتوانية-حشوية (اضطرابات بطنية-حوضية). ولكن تبقى طبيعة هذا الشذوذ مجهولة.

يبدو أنه يجب استبعاد نظرية "فرط الجريبية" التي سادت لفترة طويلة. بالتأكيد، إن للإستروجينات تجريبياً تأثيراً نسيجياً مسبباً للاحتقان و احتباس السوائل الشاردية. ولكن لم تظهر الجرعات الأعلى زيادة في الإفراز الإستروجيني لدى المريضات مقارنة بالنساء الأخريات. يوجد اقتراح أحدث مقترح يتعلق بانزياح فرط الجريبية "النسبي" أو القصور

لوتيني، وذلك بسبب انفراز البروجسترون من الجسم الأصفر بكميات كافية لمقاومة التأثير المحيطي للإستروجينات في النصف الثاني من الدورة.

في الحقيقة، لا يبدي العديد من المريضات، اللائي لديهن قصور لوتيني مسؤول عن العقم أو الإجهاضات المتكررة، تناذرَ ماقبل الطمث كما أن هذه النظرية لا تستطيع أن تفسر كل شيء، ولاسيما استمرار الأعراض بعد سن اليأس أو التعقيم Castration.

كما أشير إلى مسؤولية القشر الكظري، بسبب إفراز الهرمونات الستيروئيدات (المعدنية- القشرانية)، وبشكل أساسي الألدوستيرون الذي يؤثر على إعادة امتصاص الصوديوم وإطراح البوتاسيوم في مستوى النبيب الكلوي القاصي و من المعروف أن إفراز الألدوستيرون يتبع إيقاعاً يومياً (قد يكون متواسطاً بإفراز الكورتيزول)، وأنه يعتمد على فعالية الشخص، ويزداد بالقلق والشدة. كما يبدي إفراز القشر الكظري فعالية دورية، وهي أكثر أهمية خلال الأسبوع السابق للطمث. يسمح افتراض تدخل الألدوستيرون بشرح مميزات وخواص التناذر ما قبل الطمث (والانسمام الحملي) بشكل أفضل، بتواسط زيادة الاحتباس المائي الصودي المسبب للوذمة النسيجية الخلالية. ومع ذلك فإن فرط الألدوستيرون، بالنسبة لأغلب المؤلفين، تالٍ لنقص الحجم البلازمي المرتبط بزيادة النفوذية الشعرية.

يؤثر البروجسترون داخلي المنشأ لدى المرأة كضاد طبيعي للألدوستيرون، لأنه يبدو قادراً على زيادة الإطراح البولي للصوديوم والكلور. يمكن أن يظهر التناذر ما قبل الطمث كعدم توازن في نسبة البروجسترون/الألدوستيرون في الجزء الثاني من الدورة.

أخيراً نعزو التناذر ما قبل الطمث إلى اضطراب اصطناع واستقلاب بعض النواقل العصبية، بتأثير الستيروئيدات الجنسية، وكذلك الأفيونات داخلية المنشأ التي نعرف تأثيرها على التيموس. يمكن أن يتأثر اصطناع واستقلاب البروستاغلاندينات بالقصور النسبي في البروجسترون الذي يمثل سبباً مشتركاً في أغلب النظريات المقنعة حالياً للفيزيومرضية المتعلقة بالتناذر ماقبل للطمث.

التشخيص:

إن الاستجواب عن المرض هو الأساس في تشخيص هذا التناذر الشخصي، حيث يحدد ظهور الاضطرابات قبل الطمث واختفاءها منذ ظهور الدورات. و يحدد تاريخ حدوث الأعراض والظروف المؤقتة البادئة أو السياق النفسي-العاطفي. ويفضل بإحصاء مجموع الاضطرابات الأكثر ظهوراً مع مفكرة حقيقية للتقييم اليومي الذاتي، حيث يمكن ملاحظتها على المنحني الحراري.

إن الفحص السريري، الذي يجري خلال الفترة الصعبة نفسها إذا كان ذلك ممكناً، طبيعي جداً في أغلب الحالات. ومع ذلك يجب إجراؤه عند البحث عن العوامل الموضعية المحرضة، حيث يستطيع المنحني الوزني بشكل خاص، مع القياس اليومي للوزن خلال الفترة السابقة للطمث، أن يُظهر بواسطة تموجاته من يوم إلى آخر حقيقة الإمراضية وتطورها.

يمكن الاستغناء عن المعايرة الهرمونية، لأنها بشكل دائم ضمن الحدود الطبيعية، وبشكل أساسي من أجل طمأنة المريضة نستطيع أن نعاير الإستراديول والبروجسترون والبرولاكتين قبل أسبوع تقريباً من التاريخ المنتظر للدورات.

المعالجة:

علاوة على العوامل النفسية التي أشرنا إلى أهميتها، والتي يجب اعتبارها لأن لها تأثيراً خاصاً، فإنه يجب إجراء عدد معين من القياسات البسيطة في البداية: الاطمئنان على سلامة الأعراض، وتأكيد الخاصة الوظيفية. تستطب دائماً المعالجة البسيطة للإمساك السابق للطمث والمرافق له بشكل شائع. كما أنه من الممكن معالجة التظاهرات الأكثر إزعاجاً (مسكنات ألم، مضادات التهاب، مهدئات) بشكل عرضي عندما نكون مطمئنين أننا لن نفاقم التظاهرات الأخرى. وأخيراً يفيد إعطاء نصائح متعلقة بالصحة والحمية خلال تلك الفترة.

آ. تدبير الحياة الشخصية والاجتماعية بالشكل الأفضل لأيام الدورة الطمثية.

ب. في الفترة السابقة للطمث، تراعى درجة معينة من تحديد الوارد المائي وتتجنب السكاكر ذات الإطراح السريع، وكذلك حاثات الجهاز العصبي (القهوة، التبغ، الكحول).

ج. يقترح بعضهم أسلوباً غذائياً مثل إنقاص الوارد من السكاريدات الأحادية وفيتامين B6 والزنك، وإنقاص الدسم ذي المنشأ الحيواني واستهلاك الأحماض الدسمة غير المشبعة، وإنقاص وارد الأحماض غاما أليnoليئيك (زيت البرتقال) طليعة البروستاغلاندين E1، الذي يعتبر سبباً إليه كسبب لأغلب أعراض التناذر ما قبل الطمث.

يجب الحذر في استخدام المدرات لأنه عند استعمالها بجرعات غير كافية لفترة غير مناسبة، يعتقد أنها تؤدي إلى اشتداد الأعراض وتطلق دورة طمثية مروعة. لا يشكل إعطاء 2 غرام يومياً لمدة أسبوع أو خلال الأيام العشرة السابقة للطمث من نترات البوتاسيوم أو كلور الأمونيوم أي خطورة، ويؤدي إلى نتائج مُرضية جداً. ولكن عند تدخل عامل الوذمة الهام تبينه التأرجحات الوزنية الفردية من يوم إلى آخر على الرغم من تحديد صحيح للوارد المائي، وبالتالي فإن التصرف الأفضل هو الاستعانة بالمدرات في هذا النمط من الاضطرابات و يفضل مضادات الألدوستيرون.

تبقى المعالجة الهرمونية الملجأ الأكثر شيوعاً والأكثر فائدة في حال فشل الوسائل الأخرى، حيث يمثل البروجسترون الطبيعي بشكله الحقني العلاج الفعال لتناذر ما قبل الطمث وهو غير متاح حالياً. للبروجسترون الميكروي بشكله الفموي نفس الخواص، ولكن فعاليته غير منتظمة. ويؤدي إعطاؤه أحياناً إلى تأثيرات ثانوية غير معروفة مع الجزيئة داخلية المنشأ. في هذه الحالات، يمكن الحصول على نتيجة أفضل بالإعطاء المهبلي للمضغوطات وللبروجسترونات الحقنية المديدة تأثير أقل انتظاماً بكثير، ولا يمكن استخدامها في هذا الاستطباب.

إن البروجستاتات الصنعية فعالة، ولكن ليس دائماً على التناذر ما قبل الطمث، لأن تأثير زيادة بعض الخواص البروجستاتية، على بطانة الرحم على سبيل المثال، ليس لها أي علاقة مع مجموع الخواص البيولوجية للبروجسترون الطبيعي. ولهذا السبب، فإنه

يجب انتظار النتائج الأفضل من البروجستاتات الصنعية التي تحتفظ بجميع الخواص البيولوجية للبروجسترون (ديميجيستون démégestone، ريتروبروجيسترون rétroprogestérone) بواقع 2-3 مضغوطات يومياً، والبدء قبل تاريخ الظهور الاعتيادي للأعراض بيومين أو ثلاثة أيام.

إن النور nor-androstones أندروستانات تتمتع بخواص أقل من ناحية الفعالية المنتظمة، ولكن لها نتائج جيدة في حالة فشل P.S.1 مقابل بعض الأعراض (آلام رأس، وهن)، ربما بسبب قرابتها الكيميائية من التستوسترون. يبدو أن البروجستاتات الصنعية تخفف معاناة المريضة بشكل أفضل من الأخرى.

من الممكن أيضاً استخدام مركب إسترو-بروجستاتي فموي من أجل إراحة المبيض واستعاضة البيئة الهرمونية المضطربة داخلية المنشأ بمناخ هرموني صنعي. نختار صيغة ذات مناخ بروجستاتي مسيطر، لا تحوي أكثر من 30 ميكرو غرام من الإيثنيل إستراديول. عندما توجد رغبة بعدم الحمل، فإنه يمكن حلها بنفس الطريقة، توجد طريقة أخرى تقوم على وصف مركب بروجستاتي ذي قوة عالية مضادة لموجهات الأقناد دون تأثير استقلابي من اليوم 6' إلى 25' من الدورة (Promegestone، أسيتات النوميجسترول acetate de nomégestrol).

وأخيراً، من المفيد عند إمكان ذلك تطبيق البروجسترون مباشرة في مستوى العضو المصاب بالمشكلة (ألم ثدي، آفة جلدية، التهاب أنف) باستخدام المستحضرات الموضعية (هلام البروجسترون). ومن الملائم أيضاً استخدام البروجسترون أو P.S من أجل منع النكس الدوري لتناذر ما قبل الطمث.

تكشف آلام الرأس السابقة للطمث، سواء كانت تشابه خواص صداع الشقيقة أم لا، عن آلية أخرى تتمثل بانخفاض سريع وغير طبيعي للإستراديول في الفترة السابقة للطمث ومن هنا تأتي ضرورة العلاج الإستروجيني في هذه الفترة، والصيغة الأفضل هي التطبيق الجلدي لـ 2.5 غرام من الهلام الكحولي للإستراديول لفترة أسبوع مع البدء بيومين أو ثلاثة أيام قبل تاريخ الظهور الاعتيادي للظاهرة.

الوذمات الدورية-المجهولة السبب (O.C.I):

تشكل اشتداداً للتناذر السابق للطمث. يتميز بشكل واضح بالعنصر الوذمي. تتطور الوذمات في غياب الإمراضية الكبدية أو القلبية أو الكبدية. و يمكن أن تتطور بشكل غير متوقع، ويمكن أن تفقد على المدى الطويل خاصتها قبل-الطمثية، تصيب النساء بشكل حصري ولاسيما الشابات.

تتظاهر بارتشاح جلدي أقل من تظاهرها بورم منتشر في الجلد والسطوح تحت الجلدية، وتسيطر في الوجه والجذع. يزداد تطورها بالوقوف الانتصابي، ويتحسن بالاضطجاع. ويتبين تطورها بالتأرجحات الوزنية السريعة جداً والهامة من يوم إلى آخر.

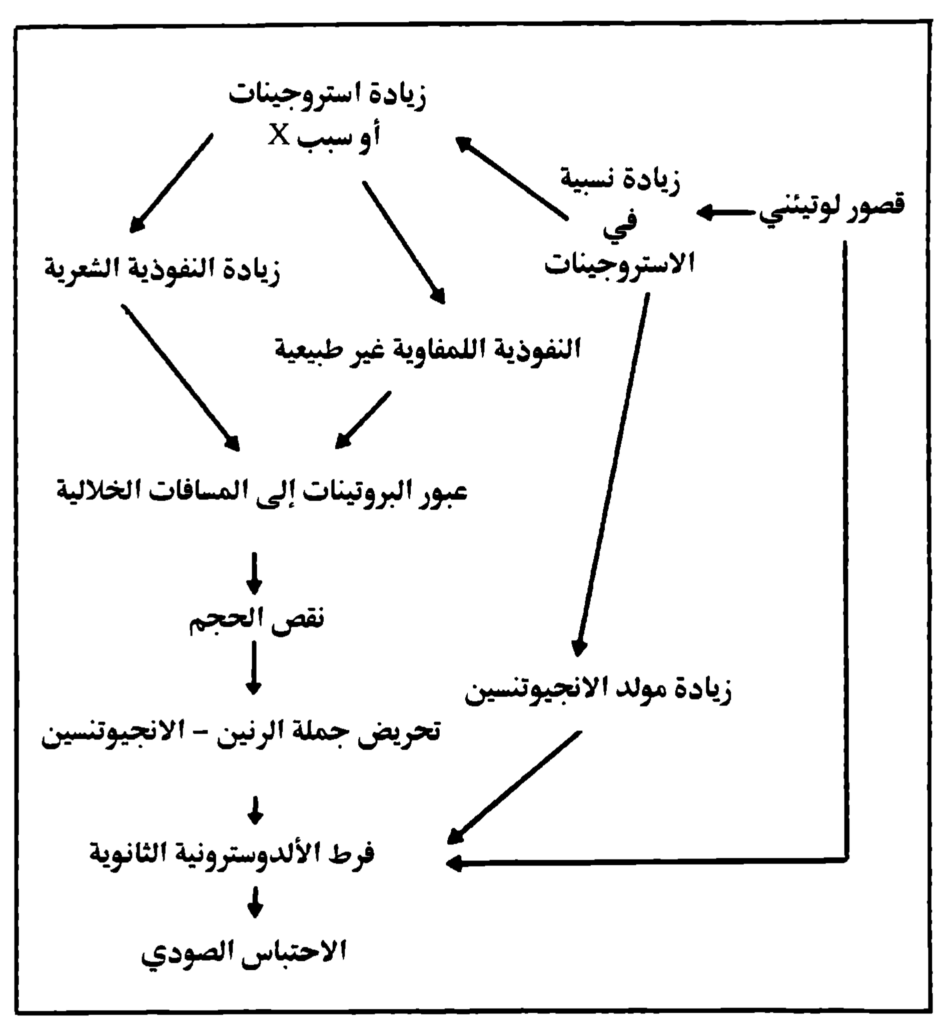
يترافق هذا الورم الوذمي بتظاهرات وظيفية اعتيادية (عطش، قلة تبول، وهن، آلام رأس، إمساك، اضطرابات سلوكية) غالباً ما يوجد عنصر السلوك المزاجي وتظاهرات اعتيادية للتناذر ما قبل للطمث، وكذلك تواتر السوابق النسائية المرضية. بالمقابل، يمكن أن يكون التطور أكثر شدة، ويكون التطور نحو الحوادث البولية والصمية، لكنه أقل من التطور الناتج عن ظهور إمراضيات ناتجة عن المعالجة الطبية (ملينات، مدرات، مسكنات ألم).

تؤكد الدراسة المائية-الشاردية الدور الرئيسي للوقوف الانتصابي، وتبين شذوذ طرح الماء والصوديوم مع فرط الألدوستيرون الثانوي. من السهل إثبات وجود اضطراب في النفوذية الشعرية، كما يثبت التصوير اللمفاوي فرط التوعية اللمفاوية المحيطية.

على المستوى الفيزيولوجيا المرضية:

إن منشأ شذوذ النفوذية الشعرية واللمفاوية، وهو نفسه عامل لنقص الحجم ثم لفرط الألدوسترونية الثانوية، ليس معروفاً. و إن مسؤولية فرط الإستروجينية النسبية بسبب القصور اللوتيني موجودة ولكن ليست مثبتة، حيث تزيد الإستروجينات النفوذية الشعرية، وتسهل تحرر الرينين.

لا نستطيع حالياً أن نشير إلى نقص البروجسترون الذي يتحرر بكميات غير كافية ليمارس دوراً مضاداً للإستروجين ومضاداً للألدوستيرون، يزداد إفراز الأخير بالوقوف الانتصابي (الصورة 36).



الصورة 36 : الآلية المرضية للوذمات الدورية المجهولة السبب

على المستوى العلاجي:

دون تجاهل البعد النفسي-الإمراضي للأرضية في حدوث الأعراض وتطورها. والأكثر فعالية هو محاولة إنقاص فرط الألدوستيرون الدم الثانوي. يجب استخدام مضادات لإدرار من نوع مضادات الألدوستيرون: 200-300 ملغ سبيرونولاكتون/يوم. بشكل مديد، بداية كمعالجة مستمرة. ثم في الجزء الثاني من الدورة فقط. يجب استبعاد جميع أنواع المدرات الأخرى من هذا الاستطباب ما عدا التريامترين Triamtérene.

القياسات الأخرى مفيدة، ولكن ليس لها سوى ميزة مساعدة: ارتداء جوارب الدوالي يخفض تأثيرات الوقوف الانتصابي، وصف مقويات الجدر الشعرية والوريدية، معالجة السلوك المزاجي المرافق، يعتقد أن مشاركة P.S.1 تجلب نتائج جيدة. كما أشير إلى فعالية فيتامين B6 والبروموكريبيتين أيضاً. ولكن يجب أن تعرف أن معالجة O.C.I (الوذمة الدموية المجهولة السبب) تتطلب انتباهاً كبيراً من المريضة والطبيب معاً.

الفصل الحادي عشر

الألم الحوضي

هناك القليل من الحالات الدقيقة التي يجب معرفتها ومعالجتها، مثل الألم الحوضي لدى المرأة ومصدر شائع للألم المنغص، سواء للمريضة أو طبيبها.

إن الألم الحوضي عبارة عن ألم يعبر عن نفسه كأغلب الالتهابات الموضعية وكذلك بعض الآفات البعيدة. ولذلك من الضروري الانتباه ما أمكن سواءً في الإجراء التشخيصي أم التوجهات العلاجية.

نستبعد من هذه الدراسة التناذرات المؤلمة الحادة والمفاجئة التي تختلف طريقة التعامل معها جذرياً عن الآلام الحوضية المزمنة بفترة استمرارها أو تكرارها.

من المهم تجنب البديل السيئ الذي يهدد في حال الألم الحوضي:

- **إجراء الجراحة الاستئصالية:** هو الإجراء الأسهل، حيث إن المريضة التي تعاني و تتألم تقتنع بسهولة الاستئصال، ولذلك لا ينبغي الانقياد بسهولة للحل الجراحي، خصوصاً عندما يكون الشذوذ المسبب قليل الأهمية. تكون الحالة الأصعب عندما يتم التبليغ عن تناذر مؤلم لشذوذ مثبت خلال الاستقصاء، حيث يبقى أغلب هذه الشذوذات لدى أغلب النساء دون تعبير سريري وغير مؤلم. وبمقدار ما يكون مؤسفاً عدم التخفيف عن المريضة بإجراء جراحي بمقدار ما يكون مدمراً خلق ندبة في البطن، حيث المشكلة نفسية–وجودية.

- **إعطاء الحالة الصبغة النفسية إلى أبعد حد:** يعرف الجميع أن المنطقة التناسلية-الحوضية تمثل لدى المرأة مكاناً يمكن استغلاله بشدة، حيث تعبر بعض النزاعات النفسية عن وجودها بالشكل الجسدي. في حين أن الصعوبات لدى الرجل تنتشر في مناطق أخرى، ولاسيما القطنية، فإن الحوض لدى المرأة يمثل، ولأسباب واضحة، المتكلم ذا الصوت الأعلى عن المشكلات النفسية.

كما أن الألم الحوضي عرض شخصي بشدة وترتبط شدته مع تكامل الألم. ولكن إذا كان التقييم البسيط لشخصية المريضة يكمل الإجراء التشخيصي على المستوى العلاجي، فإن الاستعانة بالطبيب النفسي يجب اللجوء إليها.

تشير هذه الأمور إلى صعوبة دور الطبيب حيث لا يشكل هذان الحدان أمراً مرضياً لأغلب النساء، حيث يكمن الحل في مكان آخر. ولأجل الاقتراب منه يجب اتباع ما يلي بالترتيب:

- بداية، تمييز التناذر المؤلم بشكل دقيق مع زمن حدوثه، و ذلك بالاستجواب.
- البحث في المجال العضوي والوظيفي بمساعدة الاستقصاءات المتممة.
- وأخيراً التخفيف عن المريضة بأبسط طريقة ممكنة.

إن هذه الاعتبارات صالحة لجميع التناذرات الحوضية المؤلمة، ومع ذلك فهذه التناذرات ليست متورطة، ومن الممكن تمييز نوعين كبيرين من الآلام الحوضية. الآلام الدورية التي تحدث وتختفي في فترات محددة من الدورة الطمثية، والآلام المزمنة ذات التطور المتقلب، مختلف المدة، الذي لا يرتبط في جميع الحالات مع مسير الدورة. توجد أشكال وسيطة حيث إن نفس الشذوذ يمكن أن يعبر عن نفسه بطريقتين.

التناذرات المؤلمة الدورية:

من السهل تمييز التناذر المؤلم الذي يعرف نفس التطور العفوي والمتكرر في كل دورة، والذي يستدعي اضطرابات تؤدي إلى بدء الدورة الطمثية. لن نتناول بالتفاصيل إلا أكثر التناذرات شيوعاً وأكثرها إيلاماً.

آ. التناذر بين الطمثي:

أكثر ندرة، ولكن يمكن أن يكون مؤلماً جداً، يرافقه عرضان، ولكن بشدات مختلفة:

1. **ألم حوضي سريع الحدوث** متوسط الموضع أكثر من كونه جانبياً، يدوم عدة ساعات، ذو شدة متغيرة، ويستطيع في أشد الحالات أن يحرض تناذراً بطنياً جراحياً حاداً، ويعتبر حدوثه في منتصف الدورة (لدورات الـ 28 يوماً) عنصر تشخيص تفريقي رئيسي.

2. **نزف تناسلي** قليل الأهمية بشكل عام (آح نازف، نزف نقطي) ويؤدي في حالات نادرة إلى دورات الـ 15 يوماً.

هذه الظاهرة مزامنة للإباضة وتنسب تظاهراتها إلى تمزق الجريب الناضج.

3. **ألم يحرضه تشقق البرايتون** الذي يغطي المبيض المرتبط مع الجريب. كما يحرضه النزف البرايتواني القليل، أو جريان المحتوى الجريبي إلى داخل البرايتون. أثبت الإيكوغرافي الحوضي أن هذه التشققات تحدث قبل انفصال الجريب نفسه.

4. **نزف ناتج عن التنخر السطحي لبطانة الرحم** يرتبط بانخفاض عابر في الإفراز الإستروجيني من قبل الجريب المنفصل. ويتوقف عفوياً بعد عدة ساعات، ونادراً بعدة عدة أيام، بسبب عودة إفراز الجسم الأصفر.

قبل استنتاج الأصل الوظيفي لهذه التظاهرات، يجب البحث عن السبب، وخاصة عندما يكون التناذر حديثاً. حيث يمكن أن تؤدي جميع الإمراضيات النسائية العضوية إلى تناذر بين طمثي، وهو يمكن أن يكون مرتبطاً ببساطة بوجود (لولب = مانع للحمل). ولذلك السبب، وفق معطيات الفحص السريري المنهجي، فإنه لا ينبغي التردد في طلب الإيكوغرافي وتصوير البوقين حتى التنظير الحشوي. وبالتالي تقوم المعالجة على معالجة الآفة المسببة.

عندما تكون هذه التظاهرات وظيفية، فإنها على العكس، لا تشكل إلا اشتداداً للحادثة الفيزيولوجية. وتكون قليلة الأهمية. ولا تتطلب تصرفاً آخر سوى طمأنة المريضة،

وإظهار تقاطعها مع الإباضة مع جعلها تنجز منحنيها الحراري. نلاحظ أن التناذر بين الطمثي يمكن أن يحدث في منع. ونادراً ما يكون بحاجة إلى معالجة حيث يؤدي تثبيط الإباضة بواسطة مركب إسترو-بروجستاتي estnoprogestatif إلى اختفاء الآلام والنزف. ولكن من الأفضل أن نجرب المركب البروجستاتي لوحده في البداية. ويكون غير مثبط للإباضة: (2 مضغوطتان يومياً من الريتروبروجسترون على سبيل المثال لفترة 4-5 أيام). لا تستمر النتيجة العلاجية بشكل عام إلا أثناء فترة المعالجة.

ب. عسر الطمث dysménorrhée أو الدورات المؤلمة:

يلخص للطبيب المشكلة الصعبة للآلام الحوضية الدورية، عبارة عن عرض ذي تواتر يقدر بـ 5-90% حسب الباحثين.

تبدي النساء عدم راحة حوضية في فترة الطمث وهن لسن قلة، ولكن كما هو الحال لأي عرض شخصي، فمن الصعب تحديد عسر الطمث كمياً، ومن المستحيل تمييز الحدود بين الانزعاج البسيط والألم الإمراضي. لا يتكلم البعض عن عسر الطمث إلا عندما يكون التناذر المؤلم هاماً كفاية ليؤدي إلى تأخر دراسي ومهني. وفق هذه المعايير، فإن عسر الطمث يصيب 15% من الفتيات الصغيرات و10% من النساء الشابات و5% من الأمهات الشابات.

بعيداً عن هذه المعطيات النظرية، يعتبر الطبيب عملياً أنه يوجد عسر طمث اعتباراً من اللحظة التي يكون فيها الانزعاج هاماً بشكل كافٍ ليدفع المريضة لاستشارة الطبيب.

تتمثل مشكلة الدورات المؤلمة بشكل مختلف، وذلك تبعاً إذا كان عسر الطمث يتظاهر اعتباراً من الدورات الأولى (عسر طمث بدئي)، أو في فترة معينة من الحياة التناسلية (عسر طمث ثانوي). ولذلك السبب فإننا سوف نواجه لوحتين سريريتين نموذجيتين:

1. عسر الطمث البدئي لدى المراهقة:

يظهر الألم الطمثي في الدورات الأولى، وبشكل أقل في الدورات الأكثر انتظاماً، سواء أصبحت هذه الدورات إباضية أم عند حدوث نضج معين في الأعضاء التناسلية الداخلية.

1) **الاستجواب المرضي:** مثل جميع التناذرات الفردية، فإن هذا الاستجواب رئيسي، حيث يميز بشكل دقيق أنماطاً مختلفة من عسر الطمث.

- بحسب شدتها: يصعب تقديرها، ولكنها قد تجبر المريضة أن تلزم الفراش لعدة أيام في الشهر.
- بحسب مكانها: هو وسطي عادة، ولكنه جانبي أحياناً وانتشارها إلى الأمام نحو الأوعية، إلى الخلف نحو المنطقة الشرجية أو القطنية، إلى الأسفل نحو الوجه الداخلي للفخذ.
- بحسب فترة حدوثها بالارتباط مع حدوث الجريان الطمثي: عسر طمث سابق للطمث (قبل النزيف) أو (في بداية الجريان) أو (خلال الطمث أو في نهايته).
- بحسب خاصة الألم: تشنجي، من نوع القولنج الرحمي أو، على العكس، هادئ وثابت

أخيراً، يحدد الاستجواب المرضي خواص الجريان الطمثي وانتظام الدورات وآثار التناذر المؤلم، حيث يتم تمييز نوعَيْ عسر الطمث الأكثر مشاهدة.

• عسر الطمث الذي يسمى تشنجياً: من نمط القولنج الرحمي، يتوقف بعد مضي عدة ساعات، في حين يصبح الجريان الطمثي أكثر صراحة.

• عسر الطمث المسمى سببياً: ويكون صامتاً وعميقاً ودائماً، يحدث بشكل خاص قبل الطمث. ويمتد خلال القسم الرئيسي من الطمث.

2. الفحص السريري: ضروري من أجل استقصاء جميع الإمراضيات الحوضية الشديدة والنادرة. ويقتصر على فحص للمنطقة التناسلية وجس بطني متأنٍ للبحث عن كتلة

رحمية. إن الإيكوغرافي الحوضي مفيد جداً أمام مشكلة أن كتلة حوضية صغيرة الحجم لدى عذراء شابة لا يمكن كشفها بالفحص السريري. يمكن أن يلاحظ الجزء الهام من الإمراضية العضوية النسائية في ذلك العمر، ولكن ذلك نادر، حيث يتعلق الأمر باستقصاء حالات عسر الطمث البدئية المرتبط بالتشوهات الرحمية النادرة، كما في حالة الرحم المضاعف. فإن أحد البوقين يمكن أن يصبح معيباً، ويتمدد تدريجياً، و يصبح مؤلماً بسبب الوارد المنتظم للطمث. يجب معرفة هذه التشوهات النادرة التي يتم تقدير درجتها الدقيقة بواسطة تصوير الرحم والتنظير الحشوي، خاصة عندما تعجز الفحوص السريرية و الإيكوغرافية.

3. **تشكل معالجة عسر الطمث الوظيفي** في الغالبية العظمى من الحالات المظهر الرئيسي للدورات المؤلمة لدى المراهقات. يجب في البداية أن نتعرف جيداً على الأبعاد النفسية للتناذر (الماضي العائلي). ويمكن أن يعبر عسر الطمث لدى المراهقة في الحقيقة عن الاضطراب النفسي والأنوثة والجنسية التي يرمز لها. ولذلك فإن السلوك المتفهم والمطمئن والمفسر من جانب الطبيب يؤدي أحياناً إلى تجنب المعالجة الدوائية، وغالباً إلى تقليصها.

- يجب الاستعانة بداية بمسكنات الألم البسيطة ابتداءً من حمض ساليسيليك حتى المركبات الأكثر تعقيداً. و يمكن معالجة العديد من حالات عسر الطمث بهذه الطريقة، وتفضل كل مريضة مركباً معيناً ويمكن أن يستمر تعاطي هذه الأدوية لعدة سنوات. يجب تجنب المركبات التي يشك بسميتها أو تلك التي تحدث اعتياداً.

نحن نفضل مشاركة مسكنات الألم-مضادات التشنج بشكل تحاميل. تستطب هذه الأدوية المسكنة للألم بشكل خاص في حالات عسر الطمث الذي لا يستمر سوى عدة ساعات، حيث المعالجة الهرمونية الوقائية لعدة أيام غير مناسبة. ولكن إذا كانت جميع حالات عسر الطمث قابلة للتعامل معها جزئياً على الأقل بواسطة مسكنات الألم، فإن الجرعة الضرورية يمكن أن تؤدي إلى تأثيرات ثانوية تضايق الحياة اليومية، ومن الأفضل حينها اتباع معالجة أخرى.

- عندما لا تكون الوسائل البسيطة والمعالجات العرضية مُرضية، يجب الاستعانة بأدوية موجهة بشكل نوعي ضد الألم الطمثي. بما أن الفيزيوجيا المرضية الدقيقة لهذا التناذر المؤلم غير معروفة وربما غير متورطة، فإن مجموع الفرضيات المرضية يحدد عدة احتمالات علاجية:

آ. **موسعات الأوعية الشرينية:** استخدمت أحياناً بنجاح في بعض حالات عسر الطمث التشنجية. أشير إلى وجود عدم كفاية وعائية في عضلة الرحم ولاسيما في حالة الرحم الطفلي. تتغلب التقلصات الرحمية الفيزيولوجية للطمث في هذه الحالات على الضغط الشريني، مما يؤدي إلى إقفار مؤلم لعضلة الرحم. وانطلاقاً من هذه النظرية، يمكن استخدام رافعات ضغط وعائية لدى المراهقات ذات التوتر الشرياني المنخفض.

ب. **الأدوية المقوية للأوردة:** لها استطبابات محددة بشكل أكبر، الحالات التي يكون فيها عسر الطمث ذو الألم الحارق ناتجاً عن زيادة الاحتقان الحوضي الطمثي الفيزيولوجي.

يصيب فرط الاحتقان الفتيات الصغار بشكل انتخابي أكثر، واللاتي لديهن أرضية وريدية معيبة سابقاً، وغالباً عائلية، ويمكن التعرف عليها بسهولة. تؤدي المعالجة العميقة لهذه الأرضية الوريدية القاصرة إلى النتائج الأفضل تكلفة على المدى البعيد. يجب أن نكون مثابرين أيضاً، لأنه عند معالجة عرض بواسطة الأرضية، فإن التحسن نادراً ما يظهر قبل عدة أشهر من المعالجة المستمرة.

ج. **العوامل المضادة للبروستاغلاندينات:** يبدو دور البروستاغلاندين حالياً في مجال عسر الطمث هو الأوضح حالياً. يصطنع البروستاغلادين (P.G.F2) في مستوى بطانة الرحم اعتباراً من الإندوبيروكسيدات، والناتجة نفسها من حمض الأراشيدونيك، وهو يزيد قلوصية الرحم التي تؤدي إلى الآلام، سواء بشكل مباشر أم بواسطة إقفار ثانوي تفسر أهمية البروجسترون في اصطناع البروستاغلاندينات وفي ارتباطها مع مستقبلات عضلة الرحم، بأن الدورات الإباضية هي الوحيدة التي تترافق بعسر طمث.

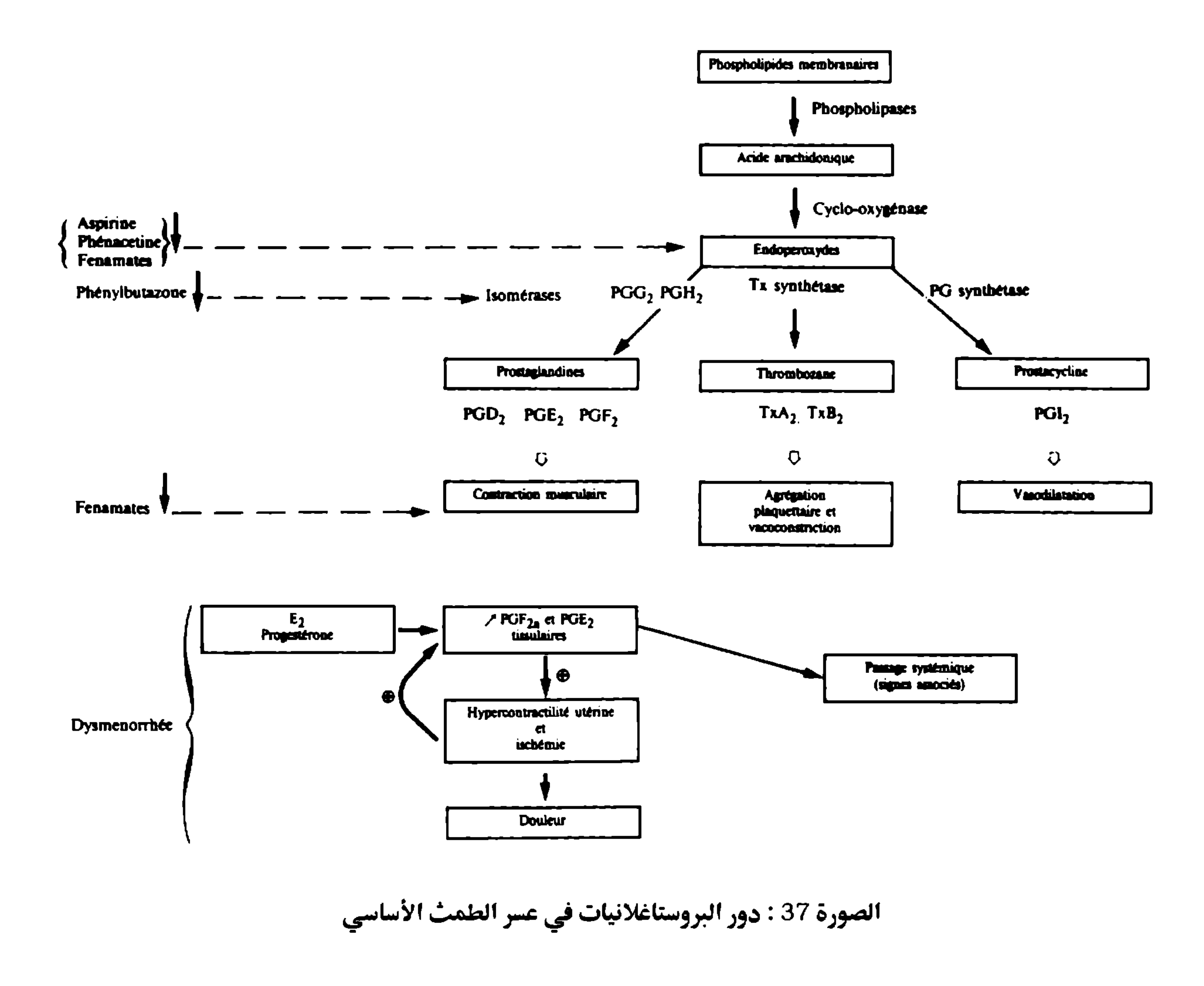
يبدو من الثابت حالياً أن بطانة رحم بعض النساء تحوي كميات مرتفعة بشكل طبيعي من P.G.F2 سواء عن طريق الإنتاج المفرط أو بالتحرر غير الطبيعي أو بالتدارك غير الكافي.

يمكن أن يتم التأثير العلاجي للعوامل المختلفة المضادة للبروستاغلاندين في 3 مستويات مختلفة (الصورة 37):

1. تثبيط اصطناع الإندوبيروكسيدات: الأسبيرين، الفيناسيتين، الإندوميتاسين، الفينامات.
2. تثبيط تحول إندوبيروكسيدات إلى بروستاغلاندينات: الفينيل بوتازون.
3. تثبيط تأثير البروستاغلاندينات المشكلة سابقاً، بحصار مستقبلاتها: الفينامات التي نستشف تأثيرها مزدوج المستوى.

يمكن استخدام أغلب مضادات الالتهاب ذات التأثير المضاد للبروستاغلاندين في هذا الاستطباب دون تجاهل تأثيراتها الثانوية. تفسر حقيقة أن البروستاغلاندينات تؤثر على القلوصية الرحمية بتعديل النقل الكلسي عبر الغشائي فعالية المثبطات الكلسية.

د. المعالجة الهرمونية: تمثل المستوى الأخير من السلم العلاجي. في الحقيقة تتحكم الإفرازات المبيضية بإفراز البروستاغلاندينات، وكذلك مسألة انفتاح وانغلاق عنق باطن الرحم الذي يلعب دوراً رئيسياً خلال انطراح البقايا الطمثية. أمكن إثبات تغير انفتاح عنق باطن الرحم خلال الدورة الطمثية بواسطة التصوير البوقي عبر الجداري، ونفهم كيف أن خلل التوازن الإفرازي للجسم الأصفر (حيث إن الخلل دقيق جداً ليستقصى بالمعايرات الهرمونية) يستطيع أن يؤدي إلى خلل نظام انفتاح و انغلاق عنق باطن الرحم، وبالتالي عسر الطمث، تعطي المعالجة الهرمونية بذلك تأثيراً دقيقاً لا يمكن التحقق من نجاحه.



الصورة 37 : دور البروستاغلانيات في عسر الطمث الأساسي

1. تجرب في البداية المركبات البروجستاتية progestarif البسيطة مع استعمال ما أمكن لدى المراهقة P.S.1 : 2-3 مضغوطات/يوم في الأسبوع الذي يسبق التاريخ المفترض للدورات. في حال الفشل، نستطيع أن نجرب P.S المشتقة من البروجسترون تبعاً لنفس المخطط. بعد ذلك تخفض جرعة وفترة الإعطاء في نهاية الدورات من أجل تحديد الإعطاء الدوائي الأصغري الذي يجب الحفاظ عليه.

2. في حال الفشل، يمكن اللجوء إلى تثبيط الإباضة بواسطة المركبات الإسترو-بروجستاتية estro-progestarif (E.P) والتي يخضع التلاعب بها دائماً لنفس الملزمات والتحذيرات. من المعروف منذ وقت طويل أن الدورات اللاإباضية لا تترافق بعسر طمث، ويجب أن نتذكر بأنه في العصر الذي كان فيه وصف E.P من أجل منع الحمل ممنوعاً في فرنسا، كان أغلب وصفها يتم من أجل عسر الطمث. وهي معالجة ثقيلة لدورات مؤلمة دون مشكلات منع الحمل المترافقة، حيث لا شيء يسمح بتوقع الفترة الضرورية للإعطاء، ولذلك لا ينبغي الاستعانة بها إلا كوسيلة أخيرة.

ما العمل في حال إخفاق هذه الإمكانية الأخيرة؟ بما أن تثبيط الإباضة يمثل الدواء الأخير لعسر الطمث الوظيفي، فإن الطبيب يجد نفسه أمام البديل التالي النادر. إما أنه توجد آفة عضوية غير مشاهدة، أو أن المركب النفسي يلعب دوراً رئيسياً. في الأشكال الأخرى، يمكن أن نقترح إجراء تصوير الرحم بشكل أقل من التنظير الجوفي، وبالتالي يمكن أن يكتشف شذوذ نادر في ذلك العمر، وهذا ما سنعود إليه. عندما يكون الاستقصاء سلبياً، يجب أن نفكر جدياً، (ولكن مع توخي الحذر الضروري) بالمكونات النفسية تبعاً للنماذج التي سنراها فيما بعد.

ما تطور عسر الطمث الوظيفي لدى الفتاة الصغيرة، بما أن دور المعالجة عرضي فقط، ويعود الألم للظهور عادة خلال الدورات التي تلي انقطاعها؟ من المستحيل التوقع عملياً حيث تخضع شدة التناذر المؤلم إلى تأرجح في نهاية الدورات وتبعاً لحوادث وجودها. يمكن أن يختفي عسر الطمث عفوياً أو بعد بداية العلاقات الجنسية. يختفي عدد معين من حالات عسر الطمث بعد الولادة الأولى، وذلك ربما بسبب التغيرات التي تطرأ

على العنق. وهذا الأمر معروف جيداً، ولكنه ليس قاعدة (إن نتائج التوسعات العنقية منصوح بها أحياناً). وتأكيده بشكل حاسم لدى المريضة الصغيرة شيء غير حكيم.

2. عسر الطمث الثانوي لدى المرأة الشابة:

تصبح الدورات مؤلمة، في هذه الحالة، وفي فترة ما من الحياة التناسلية. ولذلك السبب فإن هذا العرض يعبر بشكل أكبر عن الإمراضية الموضعية التي يجب اكتشافها ومعالجتها، حيث إن جميع الإمراضيات النسائية يمكن أن تترافق عملياً بعسر طمث.

يجب أن نجري ما يلي بشكل صارم:

1. الاستجواب المرضي: يعمل على تحديد (علاوة على خواص عسر الطمث) ظروف الظهور والماضي النسائي-التوليدي ومشاركة الأعراض الأخرى (الخسارات المهبلية).

2. فحص سريري: يتضمن على التوالي:

آ. استخدام منظار يكتشف (علاوة على لولب مانع الحمل الموجود في العنق) نوعين من الآفات: سليلة صادرة من العنق وتؤدي إلى قولنجات انفجارية، أو التهاب عنق إنتاني يرافقه عادة بثر أبيض.

ب. يجرى T.V يبين وجود ورم ليفي رحمي أو انقلاب رحمي ثابت: ويمكن أن يشير أيضاً إلى آفات الملحقات (مبايض مؤلمة كبيرة، عقابيل باثولوجية إنتانية ملحقة) التي يستطيع التنظير الجوفي أن يحددها أحياناً.

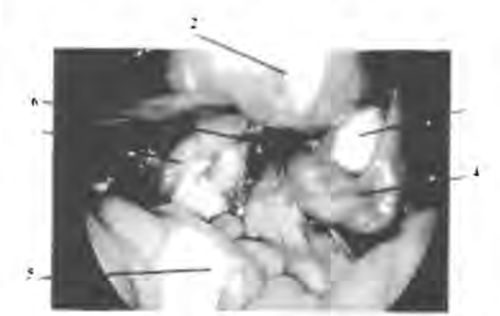
3. الفحوص نظيرة السريرية paraclinique: سواء من أجل تحديد الآفات المشكوك بها سريرياً، أو بشكل خاص من أجل دفع الاستقصاءات عندما يكون التعبير السريري صامتاً أمام تناذر مؤلم.

آ. يسمح الإيكوغرافي بتحديد خواص كتلة حوضية مكتشفة في الفحص السريري (حالتها، منشأها الرحمي أو الملحق، طبيعتها الصلبة أو السائلة).

ويستطيع أن يثبت تحرك اللولب (مانع الحمل). وأخيراً من غير النادر أن يكتشف وجود شذوذ غير قابل للكشف سريرياً لدى مريضات سمان أو يصعب فحصهن.

ب. يستطيع التصوير الرحمي: الذي يجري بعد استبعاد أي احتمال لإمراضية حوضية إنتانية، أثناء الشك، وتحت غطاء من الصادات الحيوية يمكن أن يكتشف وجود التصاق أو سليلة داخل عنقية داخل عنقي، كما بإمكانه أن يظهر صور لحالات نادرة من داء العضال الغدي adenomyose حيث يغزو النسيج البطاني الطبقة العضلية ويؤدي إلى عسر طمثي، وتقوم المعالجة كما في معالجة داء البطانة الرحمية التي سنعود إليها.

ج. يسمح التنظير الجوفي: باكتشاف الآفات الإنتانية الملحقة القديمة، أو في طريق التطور تحت الحاد، ويسمح أحياناً بأخذ عينات من أجل تحديد الجرثوم المسبب، كما يستطيع أيضاً أن يبين داء البطانة الرحمية الذي أشارت إليه العلامات السريرية بزوال الرتج الخلفي أو الأربطة الرحمية-العجزية (الصورة 38 - 39).



الصورة 38: داء البطانة الرحمية الحوضية

1. البوق الأيسر
2. قعر الرحم
3. البوق الأيمن
4. الكولون السيني
5. داء بطانة رحمية مع انغلاق رتج دوغلاس



الصورة 39: الالتصاقات الحوضية

1. البوق الأيسر
2. المبيض الأيسر
3. قعر الرحم
4. التصاقات
5. الكيسات الكاذبة اللزجة الناتجة عن انتانات الكلاميديا

يكـون النـسيج البطانـي الرحمـي متناثـراً بشكل قطع على البرايتوان الذي يغطي الأعـضاء الحوضـية، الـرحم والملحقـات، وكـذلك الجهـاز الهـضمي والبولـي السفلي الذي يحرض في مستواها أعراض نوعية. تأتي هذه القطع المتناثرة جزئياً مـن الخلايـا البطانـية الـرحمية المتوضـعة في الجـوف الحوضـي بواسـطة الجـريان البوقي أثناء الطمث.

يخضع النسيج البطاني الرحمي خارج الرحمي، لنفس التأثيرات الهرمونية التي تخضع لها المخاطية، حيث يتكاثر هذا النسيج ويصبح مفرزاً. ثم تتقشر في نهاية الـدورة محرضـة نـزوفاً صـغيرة داخـل حوضـية مـسؤولة عـن الألـم والالتـصاق. المظهر التصويري-الجوفي دال بشدة على مناطق من النسيج المزرقّ أو الكييسات (بـسبب تـراكم منـتجات التقـشر)، ولاسـيما في رتـج دوغـلاس والأربطـة الرحمية-العجزية والمبايض.

تهـدف معالجـة داء الـبطانة الـرحمية إلى إحـداث ضـمور في بطانـة الـرحم المنتبذة بواسطة التأثير المباشر على القطع الشاذة من البطانة الرحمية، وبإلغاء الإفراز المبيضي للإستروجينات، بواسطة التثبيط المركزي المهادي- النخامي.

توجد 3 أنواع من المعالجات يقترح إجراؤها على التوالي:

آ. **المـركبات البروجـستاتية الـصنعية P.S والمـركبات الإسـترو-بروجـستاتية estro-progestif** : وبـشكل خـاص المـركبات البروجـستاتية الـصنعية ذات التأثير البطانـي-الرحمـي القـوي (P.S.3، أسيتات الميدروكسي بروجسترون) بجرعة 10 ملغ/يوم، أو المركبات الإسترو-بروجستاتية القوية. اعتماداً على جـرعة هـذه الـستيروئيدات ومـدة إعطائهـا خـلال 6-9 أشـهر، تـؤدي هـذه المعالجـات إلى الـتأثيرات الـثانوية الاعتـيادية سـيئة الـتحمل، ولاسـيما علـى المستوى الوزني.

ب. **يمثل الدانازول لوقت طويل** : ومازال يمثل المعالجة الطبية المرجعية لداء البطانة الـرحمية، ويشتق هذا المركب البروجستاتي من الإيثنيل تستوستيرون. وله تأثير

مثبط قوي على إفراز FSH وLH، وكذلك تأثير مؤدٍ إلى ضمور بطانة الرحم. تأثيراته الثانوية أكثر صمتاً وأكثر تحملاً، وترتبط بفعاليته المضادة لموجهات الأقناد والمضادة للإستروجين (هبات حرارية، صغر حجم الثدي) وكذلك بصيغته المشتقة من التستوسترون (عدّ، اكتساب وزن).

ج. تمثل مماثلات **LH-RH**: وخاصة شكلها ذو التحرر المديد، حالياً ملجأ علاجياً جديداً ذا فعالية مشابهة لفعالية المعالجات الستيروئيدية دون تأثيراتها الثانوية الاعتيادية. وتشكل الهبات الحرارية بشكل خاص مساوئ هذا النوع من المعالجة، وعلى المدى الطويل يُتخوّف من حدوث درجة معينة من ترقق العظام بسبب الحرمان الهام داخلي المنشأ من الإستروجينات.

توجد 3 نقاط مشتركة للمعايرات الطبية لداء البطانة الرحمية:

آ. يظهر التأثير المؤدي إلى الضمور على آفات داء البطانة الرحمية، وكذلك على بطانة الرحم الطبيعية داخل الرحمية. ولذلك فإن انقطاع الطمث حول علاجي هو انقطاع منطقي.

ب. المعالجات ليست فعالة على مواضع داء البطانة الرحمية غير المتعضية. وليس لها أي تأثير على الآفات من النمط الكيسي، أو على داء بطانة الرحم على سبيل المثال التي تجرف أو تستأصل بشكل حصري بالجراحة.

ج. مهما كانت مدة المعالجة، فإن التنظير الجوفي الذي يجري لمرة أخرى يستطيع أن يحكم على تراجع داء البطانة الرحمية. يمكن أن يحدث بعد توقف المعالجة نكس الآفة. ولذلك فمن الصعب توقع إنذار المعالجات الطبية لداء البطانة الرحمية.

إذا كان بالإمكان تبخير الآفات البرايتوانية المطورة بالليزر التنظيري-الجوفي، فإنه يتم ادّخار الجراحة لحالات فشل المعالجة الدوائية أو في الآفات المتعضية (كيسات بطانة الرحم الملتهبة، أورام بطانة الرحم، آفات التصاقية)، يجب أن تكون الجراحة محددة جداً لدى المرأة الشابة التي عندها يعتبر داء البطانة الرحمية عاملَ عقم.

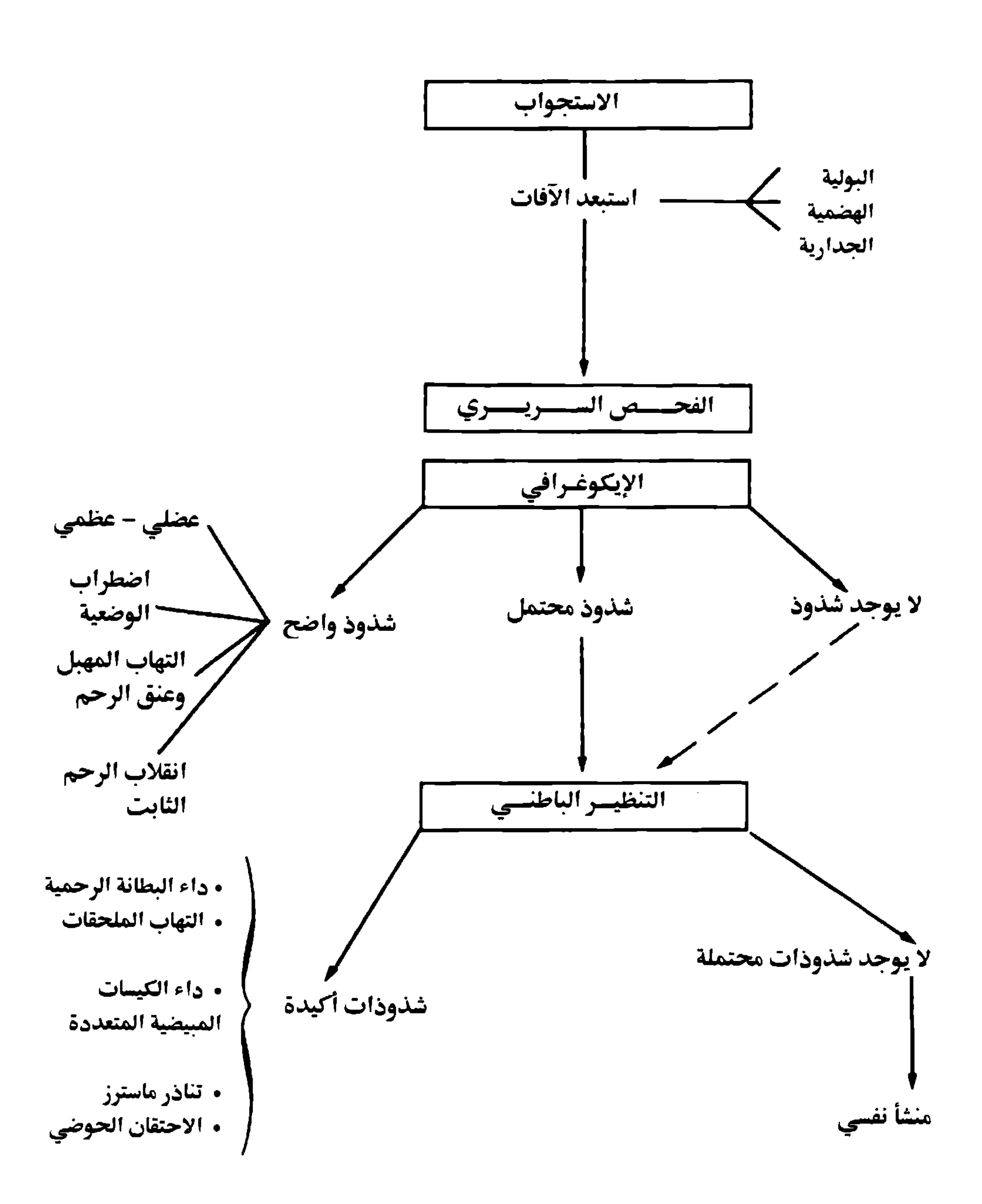
بعد أن كان مجهولاً لوقت طويل، فإن تشخيص داء البطانة الرحمية اليوم مطروح بشدة. لا ينبغي بدء أي معالجة مطولة، سواء كانت ستيروئيدية أم لا، دون التحقق من الآفات بواسطة التنظير الجوفي، ولكن ليس بهدف معالجة الآفات المعزولة قليلة التطور أو العقبولية التي تشاهد في الكثير من الأحواض النسائية، والتي لا تسبب الأعراض المذكورة. وإنما بهدف معالجة داء البطانة الرحمية ككل.

4. **تؤدي معالجة السبب** عادة إلى اختفاء عسر الطمث. ولكن ليست هذه الحالة دائماً. يمكن أن لا يكون للآفات البسيطة (مبايض كيسية، ليفومات) أي مسؤولية في التناذر المؤلم. يمكن أن يكون عسر الطمث الثانوي ذا منشأ وظيفي ويعالج كما رأينا سابقاً، أو يكون نفسي المنشأ. ولذلك لا ينبغي اللجوء إلى الجراحة إلا عند الضرورة في حالات الألم الطمثي باستثناء بعض الاستطبابات الخاصة. كما يجب الإحاطة بشخصية المريضة في اللقاءات الضرورية للإجراء التشخيصي، وأثناء التجارب العلاجية.

الألم الحوضي المزمن

إن استمرارية الألم الحوضي التي تفترض غياب الرابط المباشر بين السبب ومسيرة الدورة الطمثية تدعو إلى إجراء ما يلي (الصورة 40):

آ. استقصاء التناذرات المؤلمة ذات المنشأ التناسلي، وتمييزها عن الآلام التي تصيب أعضاء بين حوضية أخرى. خلافاً لما تظنه أغلب المريضات، فإنه ليس كل ألم حوضي ذا منشأ تناسلي. وفي حال هذه المريضة التي تأتي الطبيب لتشكو من ألم في مبيضيها، يجب التعرف أولاً على ألم المعي النهائي أو ألم الطرق البولية السفلية أو المكونات العظمية-العضلية للجدار الحوضي.



الصورة 40 : الآلام الحوضية المزمنة (المخطط التشخيصي)

ب. عند استبعاد المنشأ خارج التناسلي للتناذر المؤلم، يجب أن نبدأ بأسرع ما يمكن الاستقصاءات الضرورية (التي تختلف أهميتها بحسب الحالة، قدم وشدة التناذر، الأرضية، الموجودات الطارئة) من أجل التمييز بين الآلام الحوضية عند المريضات ذوات الآفة العضوية، والمريضات اللاتي لا تسمح لديهن الاستقصاءات المتقدمة بإثبات وجود أقل شذوذ. حيث توجد آفات ألمية المنشأ غير مرئية، ولو بالتنظير الداخلي. وبالمقابل، فإن بعض الآفات على الرغم من كونها واضحة، فمن الصعب أحياناً تأكيد مسؤوليتها عن التناذر المؤلم، وقليل من النساء اللواتي يزيد عمرهن على 25 سنة ما يخلو أحواضهن بشكل مطلق من شذوذ ما.

1. سؤال المريضة:

عنصر رئيسي في التشخيص. يحدد خواص التناذر المؤلم وتطوره والسوابق ووجود العلامات المرافقة. يستقصي الاستجواب المرضي المنشأ خارج التناسلي للآلام، قليلاً ما تكون التوضعات المؤلمة مساعدة. بما أن الضفائر العصبية للأعضاء داخل الحوضية المختلفة متلاصقة و متداخلة بشكل وثيق، فإن وجود العلامات المرافقة هي التي تجذب الانتباه بشكل أساسي.

نفكر بالجهاز البولي عند وجود علامات، وإن كانت ناقصة، **لألم المثانة: ألم متوسط** الموضع، حاجة ملحة إلى التبول، تخف بشكل ضعيف بعد التبول المضطرب بدوره (تبول متعدد، سوء تبول أو عدم استمراره، حروق بولية). يدعو التهاب المثانة وهذه الآفات المثانية بدورها لإجراء استقصاء خاص.

- كما نفكر بالجهاز الهضمي الانتهائي عندما يترافق التناذر المؤلم باضطراب في العبور (بشكل خاص الإمساك القديم والمستعصي) وصعوبات هضمية (انتفاخ، قرقرة) جانبية التوضع (ألم سيني إلى اليسار).

- وأخيراً، يجب أن يدعو ترافق الألم الحوضي مع الحركات المؤلمة واشتداده بالسعال إلى الإشارة إلى الجهاز العضلي-العظمي والجذور العصبية التي تخرج منه. قد يكون هذا

التشخيص أصعب من بعض التناذرات المؤلمة، كوهن العظام. تشتد هذه التناذرات مع التعب (كالآلام التناسلية الاحتقانية)، وتتوضع بشكل خاص في مستوى بعض المفاصل (القطنية-العجزية، العجزية، الحرقفية) التي تصل إليها الآلام التناسلية. ومن هنا تأتي أهمية الفحص المتأني وعند أقل شك، الاستقصاء الشعاعي. وعلاوة على هذه الحالات، فإن الألم يفترض أنه تناسلي. متوسط الموضع أو جانبي سفلي، صامت في أغلب الأحيان، يشتد بالهز ووضعية الوقوف والتعب، ويخف على العكس بوضعية القرفصاء.

2. **الفحص السريري:** وله ثلاث حالات وهي التالية:

أ. يسمح باكتشاف الشذوذ الذي (بعد تحديده وتقدير مسؤوليته الدقيقة، يفترض معالجة محددة).

- **تدلي الرحم:** إن تدلي الرحم هو الذي يؤلم، وليس القيلة المستقيمة أو المثانية. و المعالجة هي جراحية. أحياناً، يكون تدلي الرحم معالجاً ولكن الألم يأتي إما من نكس أو من ندبة، أو أنه أحد مساوئ التقنية المستخدمة أو مكان الضفيرة الموافقة (ألم فقاري بعد الضفيرة القطنية-العجزية).

- **التناذر العظمي- العضلي المؤلم:** يتم التعرف عليه بالجس المهبلي للألم المحرَّض في مستوى السطح الداخلي للعضلات الرافعة للشرج، وكذلك في مستوى الوجه الداخلي الحوضي للعظم العاني. تعالج هذه الآلام بشكل انتقالي بمشاركة فيتامين B6 ومضاد تقلص.

- **الإنتان العنقي- المهبلي:** يستدعي التهاب مهبل مع طرح مفرزات بيضاء (الذي تعزوه العينة المأخوذة إلى جراثيم مسببة أو إصابة بالتريكوموناس أو المونيليا) معالجة نوعية. يمكن أن يحدث التهاب العنق الخارجي مترافقاً أو معزولاً ويجب مراقبته بواسطة تنظير المهبل وعينات المفرزات المهبلية العنقية Frottis قبل البدء بمعالجة مسببة للندبات. نادراً ما يتعلق الأمر بالتهاب باطن العنق الذي يجب أن يدعو للشك بآفة أعلى مستوى، ويجب معالجتها بالصادات الحيوية الموضعية والمعممة.

- **انقلاب الرحم**: التوضع السيئ للرحم، يمكن أن يكون مؤلماً جداً (آلام منتشرة للشرج مع عسرة جماع شرجية)، وسواء كان الانقلاب مترافقاً باحتقان رحمي بسيط وانقلاب قابل للتصحيح، فإنه يجب معالجته بالمناورة اليدوية الموضعية، أم كان ثابتاً ولا يمكن تصحيحه، فإن أفضل معالجة هي استئصال رتج دوغلاس، إذا اعتبر الانقلاب لوحده مسؤولاً عن التناذر المؤلم.

ب. الفحص السريري ناقص وغير دقيق ولا يصبح منطقياً دون أن نطرح منه بعض الأمور:

- يوجد رتج مسدود وكتلة غير محددة جيداً حساسة، نفكر حينها بالتهاب ملحقات الرحم أو حثل مبيضي متعدد الكيسات أو داء البطانة الرحمية.
- يحرض الفحص حركة لا طبيعية للعنق مقارنة بجسم الرحم لدى امرأة أُجهضت سابقاً، نفكر بتمزق أربطة واسع (تناذر Allen وMasters).

وفي هذه الحالات التي لا يسمح فيها الفحص السريري باستنتاج التشخيص بدقة. وحيث كل افتراض يحتوي على هامش أخطاء واسع، مهما كانت خبرة الطبيب، **فمن الأفضل عدم مباشرة أي معالجة تجريبية دون تشخيص دقيق. وهذا هو الاستطباب الحتمي المنهجي للتنظير الجوفي.**

ج. الفحص سلبي بشكل متكرر: لا يكشف المنظار الجوفي، وكذلك الجس الحوضي أي شذوذ.

يختلف التصرف الذي نأخذه بحسب الحالة:

عندما يكون التناذر المؤلم حديثاً، فيمكننا وصف معالجة عرضية أساسها الصادات الموضعية، يجب رؤية المريضة بانتظام و فحصها حيث يحدد تقييم الحالة في نهاية هذه المعالجة. في حال الفشل، وفي غياب مضادات الاستطباب، ولاسيما النفسية، فإننا نقترح إجراء تنظير جوفي.

أما إذا كان قديماً، يقترح التنظير الجوفي من أجل حسم وجود آفة قديمة غير ملاحظة.

3. الإيكوغرافي:

مهم من أجل تأكيد وجود كتلة رحمية ملحقة. يجب أن نلاحظ في هذا الصدد أن وجود صورة كيسة مبيضية بقطر 10-30 ملم أمر فيزيولوجي في الفترة السابقة للإباضة، لأنها تتعلق بالجريب الناضج. كما سمح الإيكوغرافي، في فترات أخرى من الدورة وخاصة في الفترة السابقة للطمث بإثبات، وجود صورة كييسية ذات أقطار متقاربة تمثل كيسات جريبية عابرة الوجود. في هذه الحالات، من الجيد تكرار الفحص بالايكوغرافي بعد عدة أسابيع. حيث لا يعتقد أن هذه المظاهر تشرح تناذراً حوضياً مزمناً.

أما في المجال النسائي فإن نسبة التداخلات غير المفيدة هي مرتفعة. و يمثل الاستقصاء بالايكوغرافي مجالاً حديثاً ذا أهمية رئيسية في مجال الإمراضيات الحوضية. وإن نسبة ضئيلة فقط من الصور المبيضية الكييسية هي جراحية الاستطباب فعلاً. و إن تعدد الأعمال الجراحية غير مفيدة (في الحالات التي لا يصل إليها الايكوغرافي) وتمثل دائماً عنصر مفاقماً في مجال الألم الحوضي المزمن.

4. التنظير الجوفي:

إن للتنظير الحشوي أو التنظير الجوفي غالباً الكلمة الأخيرة في مجال الآلام الحوضية، حيث يمثل حالياً استقصاء غير مؤذٍ أو مخرش. يجب أن يكون مفضلاً على التصوير الرحمي في غياب الاستطباب الدقيق لهذا الفحص الأخير الذي يمكن أن يوقظ آفات نائمة كان يمكن للتنظير الجوفي أن يقوم باستقصائها. عند إجراء التنظير الجوفي في حالة الفحص السريري المشكوك به أو السلبي، فإن التنظير الجوفي سوف يتيح التالي:

آ. يكتشف أو يحدد الشذوذات التي يجب تحديد مسؤوليتها في التناذر المؤلم.

1. **داء البطانة الرحمية:** الذي لن نأتي على ذكره.

2. **التهاب الملحقات تحت الحاد أو المزمن:** ملحقات متورمة ملتهبة مع وجود رباط والتصاقات وأحياناً حبيبات أو سائل داخل برايتواني. الإصابة السلية نادرة حالياً، ولكنها واردة دائماً. ويكون المسبب جرثوماً عادياً أو الكلاميديا، وتعالج بواسطة معالجة

طبية تضم مضاد التهاب بشكل تحاميل مع مضاد حيوي بالطريق العام. ويختار تبعاً لنتيجة زرع الصادات الذي يجرى على عينة داخل حوضية، وليس على عينة مهبلية.

3. **التهاب المبيض- التصلي- الكييسي**: الذي أشير إليه سريرياً في وقت سابق بسبب اشتراك التناذر المؤلم مع عدم انتظام الطمث، وعند الفحص، يلاحظ وجود مبايض حساسة حيث يزداد حجمها في الفترة السابقة للطمث ليتناقص بعد الدورات، مؤدياً إلى حدوث تغيرات موازية للألم. بالتنظير الداخلي تبدو المبايض زائدة الحجم ويوجد على سطحها العديد من الكييسات الصغيرة الصفراء Citrins المرئية عبر قشر رقيق.

إن المنشأ المرضي للتناذر غير معروف جيداً. يوجد o.s.k مع آفات حوضية التهابية واحتقانية بشكل واضح. وتحدث، في غياب مثل هذه الآفات، بشكل انتقائي على أرضيات نفسية مضطربة. المعالجة طبية (وضع المبيضين في حالة راحة بواسطة المركبات الإسترو-بروجستاتية، المركبات العصبية). ويجب تجنب العمل الجراحي قدر الإمكان حتى المحدود منه.

4. **تمزق الرباط واسع**: يجب إصلاحه جراحياً. ما زال استئصال رتج دوغلاس يمثل الحل المفضل.

5. **احتقان حوضي**: يسهله الغياب الفيزيولوجي للصمامات على أوردة الحوض السفلي. يضم هذا الاحتقان شذوذات دوران العودة (قيلة قطنية مبيضية، سائل أصفر داخل- برايتواني) مع اضطرابات التوازن. عدا اضطرابات التوازن التي تقلل استئصال رتج دوغلاس، فالمعالجة طبية. وتعتمد على الإثبات التنظيري- الداخلي لالتهاب مرافق:

- عند وجود احتقان بسيط مع رحم زائد الحجم ذي لون مرمري وتوسعات وريدية و رباط واسع مع وجود القليل من السائل في رتج دوغلاس، نستعين بالمقويات الوريدية ومضادات الوذمة، وأحياناً بالمعالجات الحرارية (Salice-de-Béran).

- عندما يترافق الاحتقان مع علامات التهاب ورحم كامد dépoli والتصاقات حوضية وأحياناً مع انسداد بوقي، نلجأ إلى مضادات الالتهاب بالطريق الشرجي، وأحياناً إلى المعالجات الحرارية.

في هذه الإمراضية، فإن استطبابات المعالجة الحرارية مناسبة جداً.

ب. لا يسمح التنظير الداخلي باكتشاف الإمراضيات بشكل حاسم: بالتأكيد، لا يقوم باستبعاد بعض الشذوذات المجهرية المثبتة على قطعة من الرحم المقطوع، والتي يمكن أن تكون مولدة للألم. مثل داء البطانة الرحمية، ورم كبي، ورم عصبي، تصلب التهابي تحت برايتواني. بما أن جميع الاستقصاءات سلبية، فإن المشكلة هي التخفيف عن المريضة التي قمنا بتقييم سلوكها خلال الإجراء التشخيصي. وعند أقل شك، من المفيد الاستعانة برأي الطبيب النفسي-الجسماني، وذلك لأنه عندما يكون التناذر المؤلم قديماً، فإنه سيشار بالجراحة مع المزيد والمزيد من الإصرار. ليس استئصال العصب قبل العجزي ذا النتائج العابرة، إنما الاستئصال الرحمي. على الرغم من أنه من غير المناسب بدء استئصال عضو لا نستطيع إثبات إصابته الإمراضية، لأسباب شخصية واجتماعية، مع أن الاستئصال يساعد في حل بعض المشكلات الإضافية (منع الحمل)، فإن استئصال الرحم قد يُجرى لآلام حوضية من دون وجود سبب قوي. لا يجرى هذا الإجراء بالشروط الصارمة التي نثق بتأثيرها العلاجي، أي بعد الإحاطة الكافية بشخصية المريضة لنكون واثقين أن الأعراض المؤلمة لن تنتقل إلى عضو آخر ولن تتحول لألم معادل. كما أن التناذر الاكتئابي التالي لاستئصال الرحم موجود. وحقيقة أن الاستئصال يجرى في غياب الآفات المميزة موجود. وهذا الإجراء الأخير لن تتحمله النساء إلا في عمر معين، واللواتي يوجد لديهن احتمال نكس أكيد، ولدى النساء اللواتي تأكد لدينا أن الألم لديهن ذو منشأ تناسلي بعد إخفاق المعالجة المرضية، ولدى اللواتي تطرح لديهن شدة التناذر المؤلم مشكلة حقيقية. بالطبع يتعلق الأمر باستئصال رحمي كامل، ولكن مع الحفاظ على الملحقات.

يجب استبعاد هذا الحل في جميع الحالات الأخرى، ويجب وصفه فقط عندما نعتقد بأن منشأ التناذر المؤلم يمكن أن يكون في بنيته الشخصية. يجب التعامل مع المريضة تحت الزاوية النفسية-الجسدية، مستخدمين ما أمكن من تقنيات، مثل الدعم العلاجي-النفسي، التهدئة بأشكال مختلفة.

بإيجاز، مهما كان نوع الألم التناسلي، فإن الخطوة الرئيسية تتوضع في نهاية الاستقصاء السريري ونظير السريري، حيث يسمح هذا الاستقصاء بحل جميع الحالات البسيطة، وذلك بفضل معرفة المريضة طوال فترة التشخيص، كما يسمح بالتعامل مع المشكلات الأصعب مع العدد الأعظمي من العناصر. التقدير الدقيق لمسؤولية شذوذ مكتشف في التناذر المؤلم، وبشكل خاص الاستطباب الجراحي، حتى في الأعمال الجراحية الوحيدة غير القابلة للعكس. بمقدار ما يستطيع الإجراء الماهر أن يحول حياة المريضة، فإن أي خطأ في التقدير يمكن أن يؤدي إلى فقدان أي إمكانية في التحسن.

الفصل الثاني عشر

زوجان عقيمان

نطلق على الشخص أو الزوجين الذين لديهما، في لحظة معينة، القدرة على إحداث الحبل وولادة طفل أو أطفال أصحاء صفة الخصيب Fertile، أما العقم فهو الحالة المعاكسة. ويدعو عالم الديموغرافيا الزوج الذي أنجب سابقاً بأنه خصيب، والشخص أو الزوج الذي لم ينجب بعد بأنه غير خصيب. وبالتالي من الممكن أن توجد حالة خصب وعقم معاً، عندما يكون العقم ثانوياً، والعكس بالعكس.

يمكن اعتبار الزوجين عقيمين Stérile، في غياب الإجراءات المانعة للحمل، عندما لا تحمل المرأة على الرغم من المعاشرة الطبيعية.

نتكلم عن عدم الخصوبة البدئية infertile primaire عندما لا يحدث أي حمل لدى الزوجين، وعن عدم الخصوبة الثانوية في الحالة المعاكسة أو عندما لا يمضي الحمل إلى النهاية. ومن الواضح أنه عندما يكون لأحد الشريكين نسل من شريك آخر، فالأمر يتعلق بعدم خصوبة بدئية لدى الزوجين، حيث إن أحد الزوجين خصيب.

تتراوح نسبة الأزواج العقيمين بشكل حقيقي، أي الذين لا يستطيعون أن يحصلوا على أولاد، بين 5 و 70%، وهي متطابقة في البلدان التي حددت فيها، مهما كانت درجة تطورها. والذي يتغير بشكل كبير هو النسبة المئوية للأزواج الذين يستشيرون الطبيب من أجل العقم Stérilité.

في بلادنا حالياً، يستشير 15-20% من الأزواج الأطباء في وقت ما من حياتهم الجنسية بسبب صعوبة الحمل. نقدر أن نسبة 2/3 من هؤلاء الأزواج الذين يعانون من مشكلة

خصوبة حقيقية، أي الذين لا يحصل لديهم حمل عفوي، ستتم مساعدتهم بنجاح، سواء كان سبب عدم الخصوبة بسيطاً أم يمكن معالجته بالمعالجات الحالية، أو عند حدوث حمل عفوياً.

أما الثلث الباقي فلا يستطيع أن يعرض مشكلة عدم الإنجاب، إما لأن شذوذات الشركاء غير عكوسة، أو لا يمكن التعامل معها بالمعالجات الموجودة على الرغم من التقدم المستمر في هذا المجال، أو لأن الشذوذات تهرب بشكل كامل من وسائل الاستقصاء الحالية.

يتعلق الأمر غالباً بمشكلة صعبة، أحد جوانبها فقط طبي. ونقول بأن عدم خصوبة الزوجين يتعلق بثلاثة: الزوج والمرأة والطبيب، يلعب الأخير دور ناصح تقني.

تذكرة فيزيولوجية:

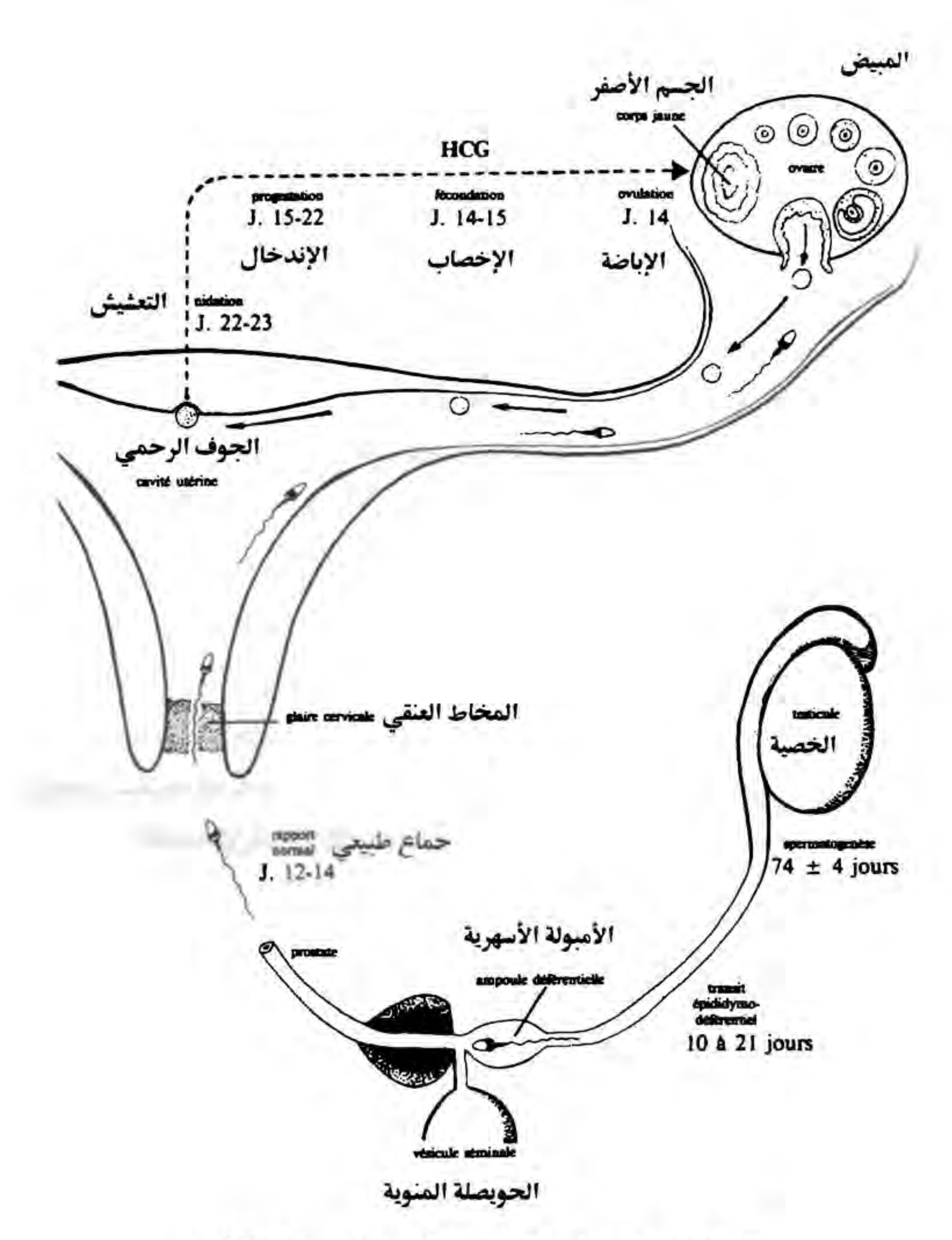
التخصيب والتعشيش:

1. المشيج الذكري:

بعد القذف، تصبح النطفة على اتصال مع الآح العنقي الذي تختلط معه. بسبب الذروة الإستروجينية قبل الإباضية، فإن هذا الآح يكون له في هذه اللحظة أعظم قدرة استقبالية (غزارة – الشفافية، بالإضافة للخواص الأخرى الفيزيائية-الكيميائية) للنطاف التي تهرب من الحموض المهبلية.

الأمشاج الذكرية قادرة على أن تعيش عدة أيام في الآح ذي النوعية الممتازة. وتتجمع في تجاويف عنق الرحم، حيث تتحرر بشكل تدريجي باتجاه القناة التناسلية العلوية.

إن تقدم النطاف في عنق الرحم واللمعة الرحمية والأبواق غير معروف جيداً. ولا يحدث ذلك بسبب حركيتها فقط، لأننا نجد نطافاً في البوقين بعد عدة دقائق من القذف، وذلك زمن قصير جداً لا تتمكن الأمشاج لوحدها فيه من عبور هذه المسافة، كما أن الحركية الرحمية والنفيرية تلعب دوراً معيناً (الصورة 41).



الصورة 41 : الإخصاب والتعشيش خلال دورة طمثية من 28 يوم

وفي هذه المرحلة، تكتسب النطاف قدرتها المخصبة بفضل ظاهرة "اكتساب القوة capacitation" الناتجة عن التلامس مع الآح والمخاطيات التناسلية الأنثوية. ترتشف النطاف الميتة في مستوى المخاطيات، وبشكل أساسي في مستوى بطانة الرحم.

2. المشيجة الأنثوية:

بعد تحرر موجهات الأقناد النخامية في اليوم 14' من الدورة التي تتألف من 28 يوماً، يظهر تمزق على الجريب المبيضي الناضج، يجري عبره السائل الجريبي في البريتوان مؤدياً إلى تشكل المشيجة الأنثوية. يفرز الجسم الأصفر المتشكل البروجسترون بسرعة كبيرة، وهو سيؤدي، في تأثيراته البيولوجية الأخرى، إلى انزياح حراري، ويجعل الآح العنقي **يفقد خواصه المستقبلة.**

عند انبعاثها، تكون المشيجة الأنثوية محاطة بتاج من الخلايا الحبيبية (التاج المشع)، ولا تكون ناضجة بعد. يحدث النضج في مرحلة الخلية المبيضية II ذات 23 صبغياً (22A+X). وذلك بعد إصدارها لكريتها القطبية الأولى، وتبدأ انقسامها الخيطي الأخير قبل النضج. ويحدث ذلك بسبب الجريان المصلي البريتواني باتجاه فوهة البوق الذي يقترب من المبيض ليلامس سطحه بأهداب الصيوان. تهاجر الخلية البيضية في البوق بفعل أهداب الظهارة البوقية والحركات الحوية، ولا تكون حاملة حينها للتاج المشع في هذه المرحلة.

3. الإلقاح:

يبدو أن لقاء الأمشاج يحدث في الثلث الأخير من البوق. تنفذ النطفة، التي تحمل بدورها 23 صبغياً (22A+X أو 22A+Y)، إلى داخل البويضة التي تقوم بانقسامها الخيطي الأول، وتصدر كريتها القطبية الثانية. تتثبت النطفة في مستوى المستقبلات النوعية على المنطقة الشفيفة من الخلية البيضية. ثم تعبرها، وتنصهر مع الغلاف البلازمي للبيضة. ثم تبدأ بعد ذلك عملية إزالة تكثيف الكروماتين.

ثم تلتصق بعد ذلك النوى الذكرية والأنثوية لتعيد تشكيل البيضة ذات الـ 46 صبغياً التي يحدد جنسها بواسطة صبغيات النطفة.

4. مرحلة ما قبل الحمل Progestation:

هي فترة تمتد من 6-7 أيام تعيش فيها البيضة المتشكلة حياة حرة. تنقسم بشكل سريع، وتتضاعف أبعادها 3 مرات عندما تدخل في اللمعة الرحمية في المرحلة التوتية morula بعد الأيام الثلاثة إلى الأربعة الضرورية التي تحتاجها لتعبر 6-8 سم التي تفصلها عن الرحم. تبقى هذه التوتية حرة في اللمعة الرحمية لفترة 3 أيام إضافية تنتقل بعدها إلى مرحلة الكيسة الأرومية من قطر 3 ملم إلى 10 ملم.

5. التعشيش وبداية الحمل:

تصبح الكيسة الأرومية على اتصال مع بطانة الرحم، وتنغرز فيها في اليوم التاسع التالي للإلقاح أو في اليوم 23 من الدورة التي تمتد 28 يوماً، لأن البويضة لا تبقى قابلة للإلقاح إلا لفترة عدة ساعات. حيث تفرز أرومتها الاغتذائية الثمالية HCG بسرعة كبيرة، ويعتبر اكتشافه أساس اختبار الحمل، كما أنه يحرض الجسم الأصفر. يزداد الإفراز الإسترو-بروجستروني لهذا الأخير بشكل منتظم، ويحافظ على بطانة الرحم في مكانها. وهذا ما يسمى انقطاع الطمث الحملي.

يجب ملاحظة الدور الأساسي للجسم الأصفر وإفرازاته الهرمونية، سواء في **مرحلة قبل الحمل** (الحوّية البوقية، تغذية البيضة الحرة بواسطة الإفرازات التناسلية) **أم خلال التعشيش** (الإصلاح الكافي لبطانة الرحم) وبداية الحمل.

استقصاء عوامل الخصوبة:

أ. لدى الرجل:

قل عملياً إجراء الاستقصاءات نظيرة السريرية بتخطيط النطاف، لم نعد نهتم بمعطيات الخزعة الخصوية أو المعايرات الهرمونية.

تجمع النطاف، بعد 3 أيام من عدم الاستمناء، بواسطة الاستمناء في المخبر في وعاء مصنوع من مادة خاملة، دون أن يكون تعرض لتغيرات حرارية كبيرة. قليلة هي

المخابر التي تعطي معلومات كاملة عن مادة تخطيط النطاف، ويجب مراعاة معطياتها بصرامة.

حيث يجب أن تقدر (الجدول **9**):

- الخواص الفيزيائية للسائل المنوي: كمية القذفة (نقص أو فرط حجم)، المظهر والرائحة، اللزوجة والسيولة (فرط لزوجة).
- تركيز النطاف الذي يجب أن يزيد على 20 مليون في 1 ملم^{3}.
- حركية السلالة المستقيمة المختلفة عن الحركة في المكان أو الحركية قبل الاحتضارية. و يبدو أن الحركية هي العامل الأكثر تحديد للقوة المخصبة للسائل المنوي. نبدأ الحديث عن وهن السائل المنوي تحت 50%.
- النسبة المئوية للأشكال الميتة التي تأخذ الملونات الحيوية (الأيوزين)، نتحدث عن تنخر منوي عندما تتجاوز هذه النسبة 30%.
- النسبة المئوية للأشكال الشاذة، على شفيفة، مع تميز الشذوذات المشاهدة بدقة، يجب أن تكون نسبة 60% من النطاف طبيعية، أما في الحالة المعاكسة فنحن أمام تمسخ نطفي.

لبعض الاستقصاءات أهمية ما زالت خاضعة للنقاش، قياس PH، قياس حيوية النطاف مع الزمن، معايرة المكونات المختلفة للسائل المنوي. بالمقابل، توجد معلومات أخرى هامة. مثل وجود إنتان دم قيحي، التمييز بين النطاف غير المتحركة (التي يمكن أن تتحرك أحياناً باختبارات إعادة-التفعيل) والنطاف الميتة (التي تأخذ الملونات الحيوية)، واستقصاء الشذوذ المناعي بمعايرة الأجسام الضدية الذاتية للنطفة في السائل المنوي وفي مستوى النطاف نفسها (اختبار Mar).

النطفة Sperme	الحجم Volume ml	التركيز Concentration millions/ml	الأشكال الحية Formes vivantes %	الأشكال المتحركة Formes mobiles %	الأشكال الشاذة Formes anormales %
Normal طبيعي	2 – 5	40 - 200	≥ 80	≥ 80	≤ 30
Probablement normal احتمال طبيعي	> 2 < 5 – 7	20 – 40	70 – 80	60 – 80	30 – 50
Probablement anormal احتمال شاذ	< 1,5 – 2 > 5	10 – 20	50 – 70	40 – 60	50 – 80
Anormal شاذ	< 1 > 7	< 10	< 5	< 40	> 80
-spermie النطاف	hypo- نقص hyper- فرط	azoo- oligo- polyzoo- قلة أو ندرة النطاف	nécro- تنخر النطاف	asthéno- وهن النطاف	térato- تشوه النطاف

الجدول 9: المعطيات الحالية المتوفرة للحكم على نوعية النطاف

لا نستطيع استنتاج وجود عقم ذكري اعتماداً على مخطط نطاف واحد، لأنه توجد تأرجحات عفوية في تشكل النطاف، وهي مفرطة الحساسية للعديد من الإصابات العابرة (الإنهاك العام، مشكلات نفسية، .....الخ) التي قد لا تلاحظ. ولذلك فمن الضروري، قبل الاستنتاج، أن نجري 2-3 مخططات للنطاف وسطياً بفاصل شهر. ويتم إجراؤها من قبل نفس التقني.

ب. لدى المرأة:

نستطيع أن نحدد العديد من العناصر: -

1. المنحني الحراري:

لا بد من إجرائه لثلاثة أسباب:

- يسمح مظهره بتمييز اضطرابات الدورة. في حالة الدورة الطبيعية، يشير إلى حدوث الإباضة ومظهر الهضبة الحرارية اللوتينية.

- يسمح بتثبيت الاستقصاءات الأخرى في الدورة (اختبار بعد الجماع، الخزعة الخلوية-الهرمونية، معايرة البروجسترون البلازمي) بالارتباط مع تاريخ الإباضة، وهو الوحيد الهام.
- يسمح بمتابعة تأثيرات المعالجة الطبية، وبالشك في وقت مبكر في بداية الحمل. إن المنحني الحراري هو الوسيلة الضرورية والكافية غالباً لمتابعة المريضة عن بعد.

2. التصوير الرحمي- البوقي:

يفضل إجراؤه مع مادة حلولة بالماء. يُتبع حقن سائل التباين بالمونيتر مع أخذ اللقطات الأهم، أربع لقطات كافية عادة. يجب إجراء هذا التصوير دائماً في الجزء الأول من الدورة من أجل تجنب تشعيع حمل بدئي. تبين التجربة أن هذا الاحتمال، الذي يظهر نظرياً عند التعامل مع العقم، يحدث بانتظام. تبين الصورة الشعاعية ما يلي:

- التجويف الرحمي والقناة العنقية والشذوذات المحتملة في مستواها.
- المورفولوجية والنفوذية البوقية.
- مرور سائل التباين وأمزجته (تجربة Cotte) إلى داخل البريتوان، مع كليشة متأخرة.

3. الإيكوغرافي:

ليس له أهمية محددة في غياب الكتلة الحوضية.

4. التنظير الداخلي:

ممارسة غير مؤذية ولا يمكن استبدالها، يسمح التنظير الحشوي بما يلي:

- بإظهار الآفات داخل الحوضية التي لا تلاحظ في الفحص السريري والصورة الشعاعية.
- تحديد طبيعة الشذوذات البوقية وإجراء استقصاء إنذاري قبل-جراحي وتقدير نفوذية البوقين، مع ملاحظة مرور السائل الملون المحقون بالتزامن إلى داخل البريتوان، وذلك عبر عنق الرحم.

- يسمح أحياناً بخزع المبيض.

لا تتطابق معطيات الصورة الشعاعية والتنظير الداخلي أبداً. في إحصائية أجريت على أكثر من 200 امرأة غير خصبة خضعت للإستقصاءين، استقصى التنظير الداخلي آفات لا يمكن الشك بها بالاستقصاء الشعاعي في 18% من الحالات، وعدّل التشخيص بالاستقصاء الشعاعي في 17% من حالات أخرى. وذلك يوضح جيداً أهمية التنظير الداخلي في مجال اللاخصوبة.

5. الاستقصاء الهرموني:

يجرى لدى المرأة ذات الدورة الشهرية من أجل تقدير نوعية الطور اللوتيني. ليكون كاملاً، فإنه يجب أن يتضمن العناصر النسيجية (خزع بطانة الرحم) والبيولوجية (المعايرات الهرمونية).

- **خزع بطانة الرحم**: يجرى في الطور اللوتيني حوالي اليوم 23' من الدورة التي تستغرق من 28 يوماً. ولكن يمكن إجراؤه في أوقات أخرى، أو لمرتين أو ثلاث مرات في نفس الدورة، من أجل استقصاء الشذوذات الأدق.

- يؤكد الإباضة بشكل غير مباشر، وذلك عن طريق المظهر الإفرازي للمخاطية ويقدر نماذج التشرب الإسترو-بروجستاتي في اللحظة النظرية للتعشيش.

- يستقصي داء البطانة الرحمية.

- يسمح بإحداث انزياح بين التاريخ النسيجي لبطانة الرحم والتاريخ الزمني لأخذ العينة مقارنة مع الإباضة.

- **المعايرات الهرمونية**: تُغني دقة المعايرات البلازمية للستيروئيدات وتوافرها الحيوي عن اختبار تحريض الجسم الأصفر (اختبار Jayle= هو اختبار تحريض المبيض بـ HMG و تثبيط الكظر بالديكساميتازون):

- تعطي معايرة البروجسترون البلازمي، التي يفضل إجراؤها على عينات مجموعة (اليوم 5' و7' و9' بعد الإباضة) قياساً دقيقاً لإفراز الجسم الأصفر. تسمح المعايرة التي تصنف معايرة 17-بيتا إستراديول البلازمي بإثبات القصور الإستروجيني الحاصل في الجسم الأصفر.

- تسمح معايرة البرولاكتين البلازمي باستقصاء فرط برولاكتين الدم الوظيفي المعتدل والمترافق أحياناً مع قصور لوتيني.

- معايرة الأندروجينات الضعيفة ذات المنشأ المبيضي (Δ4A) والكظري (SDHA) في غياب فرط الأندروجينية القوية سريرياً.

ج. لدى الزوجين:

1. الاختبار بعد الجماع:

يقدر سلوك النطاف في الإفرازات التناسلية الأنثوية، ويتم ذلك عملياً في الآح العنقي، ولكن يمكن أخذ عينات في مستوى جوف الرحم.

هناك العديد من الملاحظات:

- يجب أن نحصل على الآح الأفضل خلال الدورة، أي في الطور السابق للإباضة مباشرة. لا يمكن إجراء الاختبار إلا بعد يومين إلى أربعة أيام من الدورة.
- يجب أن لا يحصل الجماع في فترة تقل عن 8-12 ساعة قبل الفحص: نطلب عادة من الزوجين علاقة طبيعية الليلة السابقة للفحص، لا يتبعها حمام داخلي، وإذا كان ممكناً بعد يومين إلى ثلاثة أيام من عدم ممارسة أي علاقة. باستثناء استطبابات محددة، فإنه لا قيمة للاختبار عندما تحصل العلاقة قبل عدة ساعات (أو أقل) من الفحص، يتعلق الأمر بمخطط نطاف حقيقي غير مباشر، وهو يعتبر بدون أهمية كمخطط نطاف أو (اختبار Huhner = هو اختبار اختراق النطاف ما بعد الجماع) كما أنه من الشائع جداً أن نشاهد اختبار بعد-جماع ممتاز حيث العلاقة الأخيرة حصلت قبل عدة أيام.

- يتم تقدير الاختبار بالشكل الأفضل من قبل الطبيب الذي يعرّف الشريكين بالمشكلة و تزود المشاهدة المباشرة الطبيب بعناصر جديدة (يدخل فيها جزء شخصي هام، يستحيل تحديده رقمياً، ويعتمد على خواص الآح وحركية النطاف). تشير قراءة النتيجة إلى عدد النطاف المشاهدة في حقل المجهر.
- ما تزال الأهمية الدقيقة لهذا الفحص خاضعة للنقاش. ما القيمة الحقيقية للنطاف المشاهدة في الآح العنقي، في حين أن الكثير منها يكون في الأبواق الرحمية؟ بلعبه دور مخزن لمجموعة من النطاف، يعتبر الآح بالنسبة للمجموعة الأخرى حاجزاً أول يوقف النطاف الأقل أهلية. ومهما يكن الأمر، فإن التثبت من وجود العديد من النطاف التي تتمتع بحركية كافية في الآح العنقي بعد أكثر من 12 ساعة من الاتصال الجنسي يدل على الأقل على النوعية الجيدة للآح وعلى غياب المشكلات المناعية لدى الزوجين.
- لا نستطيع الحصول على استنتاج حاسم من اختبار بعد الجماع ذي النوعية السيئة، لأسباب متنوعة جداً وعارضة، وبالتالي يجب تكرار الاختبار. وعند استمرار هذه النتيجة السيئة، فمن الضروري عند شرحها، أن نأخذ بعين الاعتبار **نوعية الآح** والسائل المنوي وتكرار الاختبار في أفضل آح ممكن، **أي تحت تأثير الإستروجينات.**

2. اختبار الاختراق في الزجاج:

يسمح بشكل مباشر بتقدير اختراقية النطاف للآح العنقي. تؤخذ عينة من الآح في الفترة السابقة للإباضة ويملأ بها وعاء شعري مدرّج. توضع إحدى نهايتي الأنبوب على اتصال مع المني الحديث ويوضعان معاً في مجففة بدرجة 37 درجة مئوية. نستطيع بالقراءة المجهرية المباشرة بفواصل منتظمة أن نقدر أهمية ومسافة اختراق النطاف في الآح العنقي المحتوى ضمن الأنبوب الشعري.

يشار بإجراء الاختبار بشكل خاص في حالة الاختبار بعد الجماع ذات النوعية السيئة على الرغم من أن المني والآح العنقي طبيعيان بشكل ظاهر. وبالتالي من الضروري

إجراء اختبار مباشر ومتقاطع (آح المرأة-نطاف الزوج، آح المرأة-نطاف المعطي، نطاف الزوج-أح امرأة أخرى) مع معايرة الأجسام الضدية للنطاف في المستويات المختلفة. المصل والآح لدى المرأة، المصل، السائل المنوي واختبار Mar لدى الرجل.

الطرق التشخيصية:

يجب على الطبيب أن يولي انتباهه منذ البداية لمشكلة العقم، وأن يعطي الزوجين الانطباع بأنه يعتني بمشكلتهما بشكل كامل. في الحقيقة، يضيع الكثير من الأزواج وقتاً ثميناً بسبب انتقالهم من أخصائي إلى آخر مع ملف كبير الحجم دائماً، لأنهم لم يكونوا مطمئنين كثيراً في البداية.

مشكلة خاصة جداً: يجب تذكر عدة مفاهيم بسيطة، من أجل وضع التزامات محددة لمشكلة عقم الزوجين.

1. قيمة الحمل العفوي:

عندما يكون الشريكان خصيبين بشكل طبيعي، فإن قيمة الحمل العفوي للدورة تتراوح بين 15 و 25%. عندما تحدث اتصالات جنسية طبيعية في الفترة السابقة للإباضة من كل دورة، فإن للمرأة فرصة الربع أو السدس فقط لتحمل.

تعطي إحصاءات حديثة أرقاماً محددة لعدد الحمول في مجموعة السكان، بحسب الفترة الزمنية التي مرت منذ بداية المجامعة بدون مانع حمل، وفي غياب أي معالجة (زمن التعرض).

ينتج من ذلك أنه في غياب الشذوذات، فإن ربع الأزواج فقط هم الذين يحملون في الشهر الأول والثلثين الأولين فقط في ستة أشهر. من الصعب تحديد السبب، ولكن يحتمل أن الصدفة مسؤولة عن جزء كبير في ذلك. تاريخ الاتصال الجنسي بالعلاقة مع الإباضة، وهي ميزة خاصة لكل دورة، ولكنها الميزة الشاذة لأغلب البيوض الملقحة. يقودنا فحص هذه الأرقام إلى فكرتين، هما:

❖ لا نستطيع أن نتكلم بشكل محدد عن لا خصوبة الزوجين قبل سنتين من المساكنة الطبيعية، وفي غياب الإجراء المانع للحمل؛ لأن 10% من الأزواج الذين حملوا عفوياً لم يكونوا قد استعملوا مانع الحمل قبل مرور 18 شهراً.

عند تطبيق معالجة طبية من أجل شذوذ مسؤول عن لا خصوبة الزوجين، فمن الضروري وصف هذه المعالجة لعدد معين من الدورات إذا بدت مُرضية، قبل أن نفكر في تغييرها. ينطبق مفهوم الخطوط الإحصائية على خصوبة الزوجين، وتلك نقطة رئيسية.

2. المفهوم النسبي للخصوبة واللاخصوبة:

يجب استبدال مفهوم لا خصوبة الزوجين في النطاف الكلاسيكي بالعقم الذكري والأنثوي. وهذا العقم يوجد بشكل كبير، ولكنه يجب أن لا يتضمن إلا الحالات -الأقل عدداً- حيث يوجد لدى أحد الشريكين شذوذ مطلق وكاف لوحده ليؤدي إلى عقم الزوجين (إذا استبعدنا مؤقتاً المشكلات الجنسية)، أي انعدام النطاف لدى الرجل، غياب الرحم أو المبايض، انسداد البوقين واللاإباضة الشديدة لدى المرأة. **وفي جميع** الحالات الأخرى، يجب أن نعتبر أن كل شريك **يحمل خصوبة معينة، يجب تقديرها.** وهذان الزوجان غير خصيبين، لأن اشتراك **خصوبة الزوجين غير كافٍ لحصول الحمل.** وبالتالي تحاول المعالجة تحسين خصوبة الزوج أو الزوجة **أو كلا الشريكين. ولذلك من** الضروري عندما نريد مساعدة زوجين عقيمين، أن نفحص، **وأحياناً نعالج، كلا الشريكين.**

3. عوامل الإلقاح:

من أجل أن يكون الحمل ممكناً، يوجد عدد من الشروط المطلوبة التي تشكل الأساس البيولوجي للمشكلة البشرية التي تشكل أكثر من مجرد لا خصوبة الزوجين. ومن بين هذه العوامل، توجد عوامل معروفة، وعوامل أخرى ما زالت افتراضية. أما العوامل المعروفة فهي التالية.

لدى الرجل:

- مني ذو نوعية مخصبة مُرضية، يحوي عدداً كافياً من النطاف الطبيعية التي تتمتع بحركية كافية.
- جهاز تناسلي طبيعي يسمح له بإرسال المني إلى الرتج التناسلي الخلفي.

لدى المرأة:

- تحرر منتظم للبيوض الطبيعية.
- نفوذية بوقية كافية تسمح بجمع البيوض والإلقاح وهجرة البيضة الملقحة.
- مخاطية رحمية وحالة استقبالية كافية في فترة محددة من الانغراس.
- مخاطية رحمية من نوع مماثل لمخاطية الطور السابق للإباضة، مما يسمح بتخزين النطاف وأحياناً هجرتها الكاملة.
- جهاز تناسلي يسمح باتصال المني المودع مع العنق ومخاطية العنق.

لدى الزوجين:

اتصالات جنسية طبيعية بفواصل متقاربة من أجل أن يكون لأحدهما على الأقل الفرصة ليتدخل في فترة خصوبة المرأة.

4. الاستقصاء الكامل:

من الضروري تماماً استقصاء عوامل الخصوبة، قبل تحديد ما يجب فعله، من الشائع اشتراك وجود عدة شذوذات لدى أحد الزوجين أو كليهما، لا ينبغي إيقاف الاستقصاء عند اكتشاف أي شذوذ ولو كان مطلقاً. قد يحدث أن تتصل امرأة تعاني من انسداد بوقي ثنائي الجانب مع رجل ضعيف الخصوبة أو عقيم، وهذا ما يعدل جذرياً التصرف العلاجي. إن هذا الاستقصاء، الذي يمكن إتمامه على الأقل خلال شهرين، ضروري جداً قبل أي معالجة، لأن أي معالجة ستجعل بعض المعطيات صعبة التفسير.

5. مفهوم أصالة الزوجين:

يؤكد عدم انفصالية الزوجين أمام مشكلات الإنجاب. يعتبر عدم الخصوبة اختباراً صعباً للزوجين، يتفاعل كل شريك أمام هذه المشكلة بشكل مختلف، يمكن اتخاذ أي تصرف اعتباراً من الاستسلام للمشكلة أو رفضها أو التوقف عن التصدي لها، مروراً بالاختلاف بين الشريكين، حيث إن الزوج معني بشكل أقل من زوجته أو أكثر استسلاماً للمشكلة. يحدد هذا التصرف الخاص بكل زوج ما يجب أن يفعله الطبيب أمام الاستقصاءات أو المعالجات المقترحة، ويسيطر على كامل مشكلة العقم. نستطيع أن نقول إنه لا يوجد مشكلتان متشابهتان في ما يخص عقم الزوجين.

لذلك عند محاولة تحديد وتصحيح الركيزة الحيوية التي تقود للعقم، فمن الضروري أخذ الأبعاد الإنسانية للمشكلة بعين الاعتبار وجميع تدخلاتها في مستوى شخصية كل من الزوجين، حتى الخلية الاجتماعية التي ينتميان إليها.

التصرف العملي:

يلعب الطبيب دوراً أساسياً فيما يخص عقم الزوجين، لأن الزوجين يأتيان إليه في البداية يستشيرانه.

هذا الدور ثلاثي، ويقوم على:

آ. تحديد وجود مشكلة عقم لدى الزوجين اللذين يعرضان مخاوفهما عليه، إذا كان الأمر كذلك.

ب. استقصاء بعض الأسباب البسيطة، ولكن الشائعة في مشكلة الإنجاب. عند سلبية ذلك البحث.

ج. إجراء استقصاء أولي كافٍ من أجل تحديد الشذوذ أو الشذوذات، يفيد كأساس لاستقصاءات أكثر تخصصاً.

1. هل توجد حقاً مشكلة لا خصوبة (عقم):

إن قاعدة سنتين من المساكنة الطبيعية دون استعمال مانع حمل ليست مطلقة. ويجب عدم التقيد بها تبعاً لبعض العناصر، ولذلك السبب من الضروري أن نحدد:

أ. تاريخ بدء الاتصالات الجنسية: دون استعمال مانع حمل (فترة التعرض).

ب. عمر الشريكين: أثبتت الشروط شبه التجريبية للإنجاب بواسطة معطي أن خصوبة المرأة تزداد اعتباراً من البلوغ وحتى عمر الرابعة والعشرين حيث تكون أعظمية. وتبقى ثابتة تقريباً حتى الثلاثين. ثم تتناقص بسرعة. في حين تبلغ خصوبة الرجل قمتها في عمر 24-25 سنة.

ج. إن تحديد تواتر الاتصالات الجنسية أمر أساسي، ولو بشكل تقريبي واختلافاته مع الوقت. كما أن المساكنة ضرورية أيضاً من أجل تحديد لدى الزوجين اللذين لدى أحدهما عمل متنقل يجعله خارج منزله فترة من الأسبوع أو الشهر، فإن للعلاقة المخصبة احتمالاً أضعف في أن تحدث حملاً. بعض الأزواج ولأسباب عملية (جمع العطل السنوية، الأمومة) لا يجرون علاقة جنسية غير محمية إلا 2-3 دورات سنوياً، مما يؤدي إلى إطالة فترة الحمل.

د. احتمال الشذوذات: التي يسمح الفحص السريري البسيط بالشك بها.

- **لدى المرأة على أرضية الاضطرابات الطمثية:** من جميع الأنواع، والسوابق الإنتانية الحوضية أو التداخلات النسائية، والتهاب الزائدة المعقد.

- **لدى الرجل على أرضية قصور الأقناد الواضح:** أو على أرضية على السوابق. مثل اختفاء خصيتين معالج أو غير معالج، إصابة خصوية التهابية أو رضية أو أمراض زهرية أو تدخل جراحي بسبب فتق أو قيلة مائية.

- يلي الاستجواب فحص سريري للشريكين من أجل استقصاء وتحديد الشذوذات المحتملة. وخلال هذا الاستقصاء الأول علينا أن نتذكر أنه توجد مشكلة عقم لدى الزوجين ضمن الحدود التالية:

• أكثر من سنتين من التعرض لدى زوجين عمرهما أقل من ثلاثين سنة.

• أكثر من سنتين من التعرض لدى زوجين عمرهما أكبر من ثلاثين سنة.

هـ. مهما كانت فترة التعرض: عندما تكشف الخطوة السريرية عن شذوذات معينة (انقطاع طمث على سبيل المثال). فإن هذه المعطيات ليست إلا معطيات موجهة، ويجب تفسيرها. ولكن من غير الحكمة بدء استقصاءات معقدة لدى زوجين عمرهما 20 سنة، متزوجان منذ ثمانية أشهر ولا يبدون شذوذات واضحة، و نترك زوجين عمرهما 35 سنة ينتظران، أو زوجان تعاني المرأة فيه من اضطرابات واضحة في الإباضة.

2. هل يوجد سبب بسيط لعدم حدوث الحمل؟

يفسر وجود مرض منهك مزمن نقصَ الخصوبة. ويتظاهر عادة بشكل وهن وندرة النطاف عند الرجل، أو بشذوذات لوتينية لدى المرأة، وهي عوامل يمكن كشفها. كما يمكن استبعاد دور الإصابة العابرة والحديثة في الحالة العامة، مهما كان نوعها، بشكل محدد بناءً على فترة ووقت التعرض السابق.

في الحقيقة، إن أغلب المشكلات البسيطة التي يمكن أن تؤدي إلى اضطرابات في الإنجاب، هي مشكلات جنسية. وهنا دور الطبيب (الأكثر أهمية). لأنه، وبسبب تآلفه مع أحد أو كلا الشريكين، يستطيع أن يحصل في هذا الاستجواب على معلومات محددة لا يعطيها الزوجان لأخصائي لا يعرفانه. كما أنه من السهل نسبياً على الطبيب أن يثبت وجود عناصر، مثل:

آ. ندرة الاتصالات الجنسية المرتبطة بانخفاض واضح جداً في الشبق.

ب. العجز الكامل أو غير الكامل لدى الرجل: عدم حدوث الانتصاب، توقف الانتصاب أثناء الاتصال، عدم القذف، أو على العكس، القذف المبكر.

ج. الإيلاج غير الكامل : المرتبط بالمشكلات السابقة أو المتعلق بالشريك الأنثى: عسر الجماع، تشنج المهبل.

د. بعض العادات و الممارسات الجنسية الشاذة : التي تعقد و تؤخر الإنجاب.

كما أنه يجب في الفترة الملائمة إعطاء الزوجين معلومات صحيحة متعلقة بالجماع :

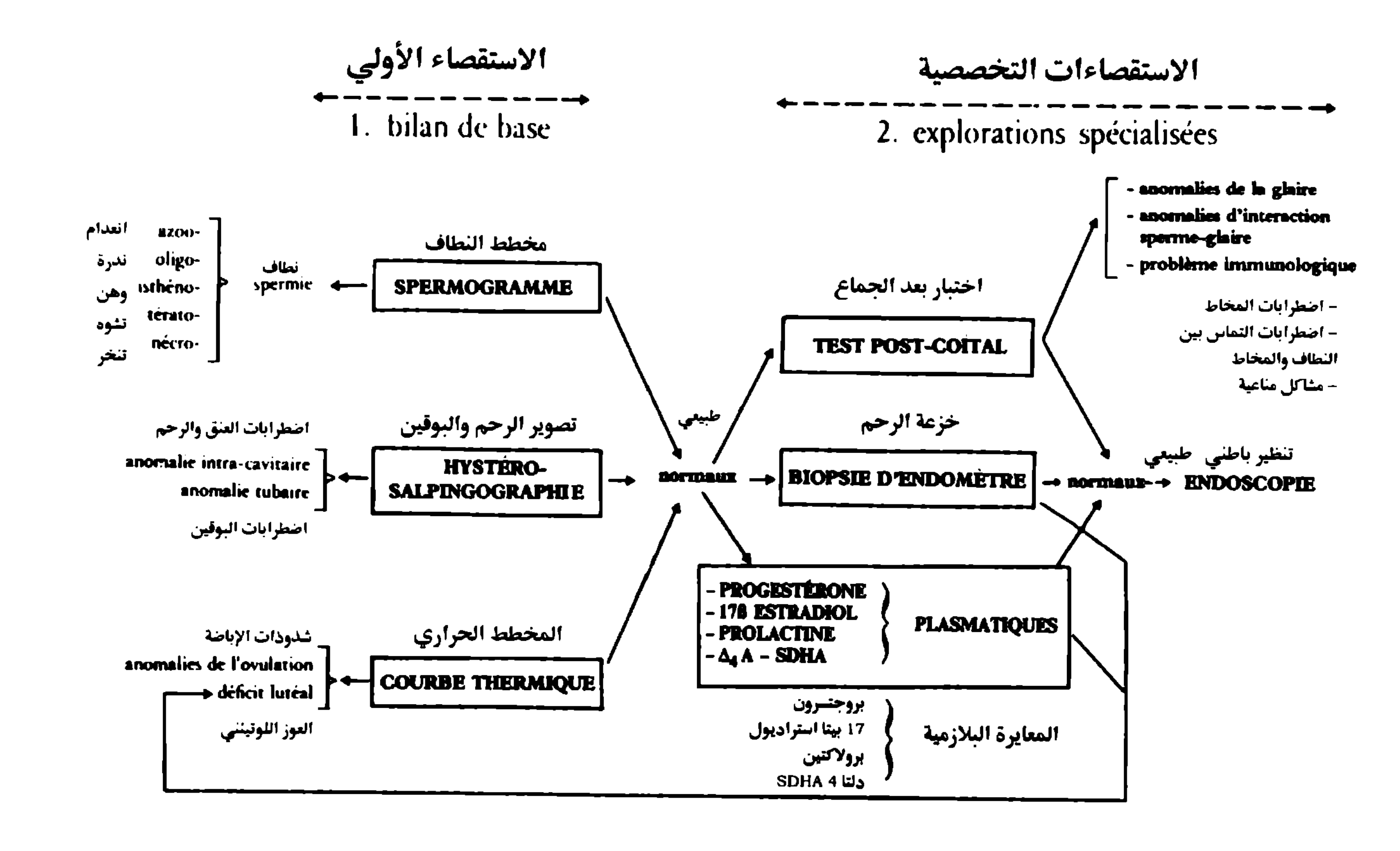
• تحديد فترة الخصوبة لدى المرأة. وتكون أعظمية خلال اليومين إلى الثلاثة أيام السابقة للانزياح الحراري الدال على الإباضة.

• القضاء على أسطورة فقدان المني ، بعض المرضى مقتنعون أن البذور الذكرية تسيل خارج الطرق التناسلية لزوجاتهم خلال اللحظات التالية للاتصال الجنسي ، دون أن يكون لديها الوقت لتمارس قدرتها المخصبة. في الحقيقة ، فإن المني الذي لا يسيل إلا بعد عدة دقائق يدخل دائماً وبشكل كافٍ ليصبح على اتصال مع الآح العنقي الطبيعي الذي يختزن في الرتوج المهبلية.

• تحديد النوعية المخصبة للمني تبعاً لإيقاع الاتصالات الجنسية : تزداد حركية النطاف التي تشكل العامل الأساسي للقوة المخصبة بازدياد إيقاع المقذوف. تتناقص هذه الحركية عند الانقطاع لفترة تزيد على 5-6 أيام. يبدو أن التواتر الوسطي لاتصالين في الأسبوع ليس الأكثر تفضيلاً عند الحكم عليه من ناحية فترة الحمل. يبدو أن أربع اتصالات أسبوعية مثالية. يمكن أن يكون بالمقابل للاتصالات اليومية تأثير معاكس بسبب الانخفاض الهام جداً في تركيز النطاف.

3. ما الاستقصاء الأولي الذي يجب عمله؟ (الصورة 42)

لدى زوجين يبدو أنهما يعانيان من مشكلة عدم خصوبة ، وليس لديهما صعوبات جنسية ، من الضروري إجراء 3 فحوص أساسية لتحديد الشذوذ أو الشذوذات المسببة. تقييم القوة المخصبة عند الزوج عن طريق تخطيط النطاف. لدى المرأة تقيم نفوذية الطرق التناسلية بواسطة التصوير الشعاعي وأشكال الدورة الطمثية انطلاقاً من المنحني الحراري.



الصورة 42 : المخطط التشخيصي لزوجين عقيمين

أ. تخطيط النطاف:

يجب إجراؤه دائماً، عند غياب الشذوذات الواضحة، في المقام الأول في استقصاء اللاخصوبة. وهو كثيراً ما يطلب بعد أن تكون الزوجة قد أجرت استقصاءات طويلة وأحياناً شاقة وذات نتيجة سلبية. وعند فحص المني بعد 2-3 أيام من عدم ممارسة الجنس، نلاحظ وجود 20 مليون نطفة في الميليمتر المكعب على الأقل، يبدي أكثر من 60% منها حركية كافية خلال الساعة التي تلي القذف، وأكثر من 70% منها ذات بنية جيدة وتكفي عملياً لاستبعاد مسؤولية الشريك الذكر.

غالباً ما نجري تخطيطاً للنطاف واختبار بعد الجماع (أو اختبار Huhner). حيث إن المعلومات التي يأتيان بها مختلفة تماماً، ومتممة بعضها لبعض ولا يمكن أن تُتبادل. يقيم تخطيط النطاف، الذي تسمح به جميع الأعراف، نوعية النطاف عند إصدارها. ويقيم اختبار بعد الجماع سلوك النطاف في الإفرازات التناسلية الأنثوية والآح العنقي بشكل أساسي. وبالتالي فإنه يتعلق بنوعية المني ونوعية الإفرازات الأنثوية. وبالتالي من الشائع أن نشاهد اختبارات بعد-جماعية متواضعة، في حين أن المني ممتاز، وكذلك اختبارات Huhner ذات نوعية جيدة مع وجود ندرة نطاف أو تمسخ نطاف ملحوظ.

إن تخطيط النطاف المباشر هو الفحص الأكثر موثوقية للقدرة المخصبة الذكرية. وهو ضروري من أجل تفسير بعض الاختبارات بعد-الجماعية ذات النوعية السيئة.

ب. التصوير البوقي-الرحمي:

يجرى في القسم الأول من الدورة، يكتشف وجود صور داخل-رحمية محتملة. ويقيم بشكل خاص النفوذية الأنبوبية ومرور المادة الظليلة داخل البريتوان.

نجري معه غالباً نفخاً نفيرياً مع تسجيل الضغوط، علاوة على حقيقة أن هذا الفحص ليس صالحاً إلا عندما تجريه أيدٍ مدربة، في حالة عدم التمكن من إجراء التصوير الشعاعي. وإن التثبت من وجود حصار لجريان الغاز لا يسمح بتحديد مقرالآفة الرحمية ولا طبيعتها، ولا يستبعد عدم وجود الحصار احتمال الآفة داخل الرحمية ولا وجود أبواق غير وظيفية على الرغم من بعض النفوذية، وبالتالي فإن النتائج الكاذبة شائعة.

ج. المنحني الحراري:

يتابع لمدة دورتين على الأقل، ولا غنى عنه من أجل تحديد وجود انزياح حراري (عملياً لإباضة) وتاريخ هذا الانزياح ونموذجه ومسيره ومدة الهضبة بعد-الإباضية. كما يسمح بتحديد تاريخ بعض الاستقصاءات، ضمن الدورة، وشرحها.

الأسباب ومعالجتها:

يسمح هذا الاستقصاء السريري الأولي ونظير السريري باستقصاء الشذوذ أو الشذوذات التي يجب أن تحددها الاستقصاءات الأكثر تقدماً قبل أي معالجة. ويمكن عملياً أن نشاهد 5 حالات بحسب الشذوذات المكتسبة.

I. الشذوذات المطلقة:

توجد شذوذات، مثل أن يكون الشريك المصاب بالشذوذ عقيماً حقاً، حيث لا توجد لدى هذين الزوجين أي فرصة في الحمل دون تصحيح هذا الشذوذ، إذا كان عكوساً.

1. لدى الرجل:

آ. يجب التحقق من وجود انعدام النطاف بناء على 3 مخططات نطفية على الأقل تجرى بفاصل أكثر من شهر. يمكن أن يكون هذا الغياب الكامل والمتكرر في النطاف في القذوف مرتبطاً إما بعائق ثنائي الجانب على الطرق المفرزة، أو بعيب في تشكل النطاف. وبالتالي يوصى بالمضي قدماً في الاستقصاء من أجل عدم إهمال أي فرصة علاجية، لأنه لا ينبغي أن نقول مباشرة إن معالجة العقم الذكري غير مجدية.

ب. نادراً ما يعطي الرحلان الكهربائي وكيمياء السائل المنوي عناصر محددة. إن الواسمات الاعتيادية و المعايرة هي الكارنيتين الحر (البربخ) والزنك والفركتوز (الحويصلات المنوية) والسترات والفوسفاتاز الحمضية (البروستات).

ج. لا يثبت الفحص الإيكوغرافي داخل المستقيم للجهاز التناسلي الداخلي إلا نادراً وجود الشذوذات البروستاتية الحويصلية.

د. يساعد الاستقصاء الهرموني في إرشاد التشخيص: يجب أن تكون معايرة FSH البلازمي التي يجب إجراؤها عند الإمكان ضمن نطاق فاختبار LH-RH، هي الفحص الأول الذي يطلب.

- تشير قيمة FSH المرتفعة إلى الإصابة غير العكوسة لسلسلة الاصطناع النطفية، ويجب أن تدعو لإيقاف الاستقصاءات المتممة وأي مبادرة علاجية.
- لاختبار LH-RH أهمية في استقصاء نفس النمط من الشذوذات عندما تكون استجابة FSH انفجارية، في حين أن القيمة القاعدية ضمن الحدود الطبيعية العليا. يجب أن نلاحظ أنه يمكن أن تترافق الخصية الوحيدة بزيادة معتدلة فيزيولوجية في قيمة FSH.
- لا تعطي معايرة FSH والتستوسترون والبرولاكتين، التي تطلب عادة في نطاق الاستقصاء، أي معلومات محددة إلا نادراً.
- يشير الغياب الكامل لاستجابة الأقناد في اختبار LH-RH بيولوجياً إلى قصور أقناد قاصر موجهات الأقناد النخامية.

عندما تكون نتائج الاستقصاء الهرموني ضمن الحدود الطبيعية، فمن غير الممكن التمييز بين العائق الإفرازي أو تثبيط الانقسام المنصف. إن الخزعة الخصوية ثنائية الجانب مع استقصاء الطرق الإفرازية ضرورية جداً. ويجب أن تحل محل الاستقصاءات الشعاعية على عمىً (التصوير الحويصلي-الأسهري). عندما تشير الرؤوس البربخية الممدودة المملوءة بالنطاف إلى وجود عائق أسهري، فإن الخزعة الخصوية تعطي معلومات عن درجة تخرب تشكل النطاف وعكوسيته المحتملة.

تشاهد 3 احتمالات في هذا الاستقصاء:

أ. **يوجد عائق ثنائي الجانب في الطرق المفرزة:** تستطيع الجراحة لوحدها أن تعيد النفوذية بإجراء مفاغرة بربخية-أسهرية. يتم الحصول على إعادة النفوذية في 30-60% من الحالات، (بفضل الجراحة المجهرية بشكل خاص)، ولكن بسبب تشكل النطاف

مضطرب غالباً والمسير البربخي القصير، فإن قيمة الحمل لا تتجاوز 2-25%. في حال نيأس من السبب (الغياب الخلقي للأسهرين)، يمكن الإشارة بمحاولة خلق قيلة منوية، يؤخذ منها المني بواسطة الخزع. ويمكن استخدامه من أجل التخصيب الصنعي، ولكن لنجاح ليس دائماً.

ب. لا توجد خلايا أرومية ضمن الأنابيب المنوية: يمكن أن يشترك قصور الأقناد هذا مع وظيفة أندروجينية أقل أو أكثر طبيعية. يمكن أن يتعلق الأمر بشذوذات خلقية يسمح الفحص السريري غالباً بالشك بها (تناذر Klinfelter أو Del Castilo ....الخ) أو آفات مكتسبة (تالية للإنتان) أو احتقان خصوي غير معالج جراحياً أو معالج بشكل متأخر. وحالة كهذه غير قابلة للعكس.

ج. يوجد قصور أقناد قاصر موجهات الأقناد Hypogonadisme Hypogonadotrop: يشير اشتراك وجود فقدان الشم إلى تناذر De Morsier-Kallmann: إنه ذو حدوث نادر، ولكن يجب البحث عنه بشكل منهجي، لأنه يستجيب بشكل جيد جداً للمعالجة بـ HMG-HCG، ويعتبر لا إنطافاً جيد الإنذار.

د. الطرق التناسلية حرة: لكن توجد خلايا أرومية، وتشكل النطاف **مكبوح بشكل عام** في مرحلة الانقسام المنصف. لا يمكن شرح هكذا حالة، **حيث إن الاستقصاء الهرموني** ضمن الحدود الطبيعية. إن المعالجة الدوائية للاإنطاف مخيبة للآمال، **وإنذارها حالياً سيئ** جداً.

تجرى التمنية الصنعية عن طريق معطي IADلدى عدد معين من الأزواج حيث يكون العقم الذكري غير قابل للعكس، حيث يفترض هذا الإجراء تسجيلاً سابقاً في بنك المني، تنتمي أغلبية هذه المؤسسات إلى منظمة CECOS (مركز دراسة وحفظ النطاف والبيوض البشرية). يجب أن يتم الإعطاء دون مقابل، وأن يكون لدى المعطي ولد طبيعي على الأقل وحاصل على موافقة زوجته، تفسر هذه الشروط الصارمة جداً القلة النسبية في مخزون البنوك. حيث يجب الانتظار لفترة 12-18 شهراً بحسب المركز والخصائص المورفولوجية للمعطي والمستقبل. تؤمن هذه الفترة فرصة للتفكير الإضافي

بالنسبة للزوجين المسجلين. بعد مراقبة النوعية، تحفظ النطاف مجمدة بالآزوت السائل (-196 ^{o} م) في وعاء صغير من مادة بلاستيكية ذات محتوى 0.25 مل.

تجرى التمنية بشكل بسيط بواسطة إدخال الوعاء مع أداة خاصة داخل الآح العنقي والقناة داخل العنقية للمريضة خلال الفحص النسائي الاعتيادي في الفترة السابقة مباشرة للإباضة. وبعد استراحة في وضعية الاضطجاع لمدة 15 دقيقة، تستطيع المريضة أن تزاول فعاليتها الطبيعية.

تتراوح نتائج الحمل لكل دورة بين 10 و15% وتتناقص تدريجياً مع الوقت، بسبب الاختيار التدريجي لنساء أقل خصباً. كما تتناقص النتائج أيضاً مع تقدم عمر المريضة. عند الإخفاق بعد 12-18 دورة من التمنية، ينصح بإجراء تخصيب في الزجاج مع مني المعطي.

2. لدى المرأة:

يمكن مشاهدة شذوذين:

أ. **انسداد بوقي ثنائي الجانب:** يتم إثباته بواسطة الإيكوغرافي، يلاحظ لدى نساء لديهن سوابق إنتانية حوضية أو سلية أو(في أغلب الأحيان) بالكلاميديا أو الأجرام الضعيفة. الحل جراحي، ويسبق التداخل إجراء تنظير داخلي يسمح باستقصاء الآفات والشذوذات المرافقة (التصاق-التهاب بطانة الرحم....) التي تسوّغ تصنيع البوق، يعالج الانسداد باستئصال الجزء الذي لا يمكن استعماله وإعادة الوصل. من أجل الحصول على أعلى فرصة نجاح ممكنة، وتجنب الانسداد الثانوي بسبب تشكل التصاقات بعد الجراحة، فإن التداخل يجب أن يكون بسيطاً ما أمكن، ويهدف إلى إعادة بناء البوق على الأقل وظيفياً. حيث يمكن تقييم النتائج مبكراً بواسطة النضج، وبعد عدة أشهر بواسطة التصوير البوقي-الرحمي، لأن البوق النفوذ قد لا يكون وظيفياً. وأخيراً، في حال عدم حدوث حمل(في غياب الشذوذات الأخرى) بعد 8 أشهر إلى سنة، يجب إجراء تنظير باطني جديد، من أجل استقصاء الالتصاقات التالية للجراحة.

تصل قيمة الحمل خلال السنتين التاليين للجراحة البوقية إلى 75% تقريباً في حال إعادة التصنيع البوقي recanalisations، و55% بعد مفاغرة البوق anastomoses و20% فقط مع الجراحة ثنائية البؤرة أو متعددة البؤر.

بدّل ظهور التخصيب في الزجاج، الذي تراوحت قيم نجاحه بين 15 و20%، بشكل عميق استطبابات الجراحة البوقية التي يحتفظ بها من الآن فصاعداً للحالات الناجحة فقط، مثل إعادة التصنيع البوقي، والمفاغرة القرنية، والتصنيع الهدبي، وكذلك بعض استئصالات البوق الانتهائية. وبالعكس، فإن الانغلاق ثنائي أو متعدد البؤر، استسقاء النفير البوقي وإعادة الانغلاق بعد تصنيع البوق وعدم حدوث الحمل بعد سنتين من تصنيع النفير هي أمور لمصلحة إجراء التخصيب في الزجاج.

علاوة على نمط الانغلاق البوقي نفسه، فإن المعيار الأساسي من أجل تقدير قابلية الجراحة لكل حالة هو نوعية البوق، وبشكل خاص نوعية المخاطية. وأخيراً، من أجل الاختيار بين الجراحة والتخصيب في الزجاج خلال هذه المناقشة، فإنه يجب أن نأخذ بعين الاعتبار العديد من المعايير الخاصة جداً بكل حالة، ولاسيما عمر الشريكين والرغبة، وعدم صبر الزوجين، وكذلك العوامل الأخرى لخصوبة الزوجين.

نذكر بأنه يجب الإشارة إلى احتمال الحمل خارج الرحم منهجياً في حالة الحمل بعد الجراحة البوقية (10% من الحالات تقريباً).

ب. اللاإباضة الدائمة: يتعلق الأمر بشذوذ كبير، لأنه يؤدي إلى انقطاع الطمث البدئي، أو يكون في أغلب الحالات ثانوياً، ويتظاهر عادة بشكل كبير قبل اكتشاف مشكلة العقم. وبالتالي فإن المريضة قد خضعت سابقاً لاستقصاء من أجل انقطاع الطمث، استبعد الشذوذ الخلقي (سوء تشكل الأقناد، خصية مؤنثة، تشوه القناة التناسلية) أو المكتسب (ورم نخامي، سن اليأس المبكر). سواءً كان المبيض في حالة راحة أم كان تصلبياً-كيسياً ناقص الوظيفة، فالحاجة إلى البويضة أساسية، وبالتالي من الضروري الحصول على إباضة منتظمة، وذلك بإطلاق شلال حاثات الإباضة (التاموكسيفين ثم الكلوميفين ثم أخيراً H.M.G).

II. الشذوذات المحدودة:

يوجد انخفاض شديد جداً في الخصوبة لدى الشخص، ولكنه غير مطلق. حيث بينت التجربة أنه ليس متوافقاً تماماً مع حدوث حمل "عارض". ولكن من الضروري معالجة هذا الشذوذ حتى تصبح فرصة الحمل شبه طبيعية.

1. لدى الرجل:

إن قلة ووهن النطاف oligo-asthenospermie المختلف الشدة يمثل مشكلة السائل المنوي ذي القوة المخصبة المنخفضة. وهي مشكلة معقدة، حيث يوجد نظرياً فرصة للتخصيب طالما أنه توجد نطاف في المقذوف.

من الضروري التفكير بالمشكلة بشكل كبير، لأنه من جهة توجد تأرجحات عفوية مدهشة في نوعية النطاف لبعض المرضى، ومن جهة أخرى، لا يوجد رقم محدد "طبيعي".

إن رقم النطاف الذي يجب أن يكون محتوىً في المقذوف من أجل تخصيب امرأة ليس معروفاً، ويعتمد على عدد كبير من العوامل. و بالتالي يمكن أن يكون لدى بعض الرجال الذين لم تكن لديهم أبداً مشكلة في العقم مني ذو نوعية مخصبة متواضعة جداً، ولن يكون لديهم نسل موثوق إلا بفضل امرأة خصبة جداً.

إن حركية النطاف هي أمر يجب أخذه بعين الاعتبار أكثر بكثير من تركيز النطاف، حيث إنه عندما يضاف وهن النطاف إلى قلة النطاف، فإن القوة المخصبة تصبح ضعيفة جداً. وتقارب نحو الصفر من أجل أعداد نطاف تقل عن 10 مليون/سم^3. وهذه القوة المخصبة ليست معدومة أبداً مع ذلك. ويعرف جميع الناس حالات حمل منسوبة إلى زوج يعاني من وهن وقلة النطاف oligo-asthenospermie الشديد جداً.

عملياً، لا حاجة إلى انتظار هذا الحدوث النادر، إنما يجب أن نحاول تحسين نوعية النطاف. وإن إجراء استقصاء هرموني بلازمي أمر من القواعد.

لا تأتي الخزعة الخصوية عادة بعناصر حاسمة. ويجب تركها. ولكن بعضهم ينصح بها في حالة نقص النطاف الشديد في الاستقصاءات البربخية، لأنه في حال عدم وجود مشكلة

عائق كامل ثنائي الجانب، فإنه يبدو أن بعض التهابات البربخ المزمنة قادر على إبطاء عبور النطاف، ويصبح إجراء المفاغرة مسوغاً.

يتضمن هذا الفصل **3** جوانب خاصة:

• **أهمية العوامل المساعدة في نقص و وهن النطاف oligo-asthenospermie** : التي يجب حذفها، مثل سمية مزمنة، أو تشعيع مهني، فرط حمل وزني، وحالة قبل سكرية، زيادة حرارة كيس الصفن بسبب (بعض الملابس الداخلية أو بعض المهن)، الكحول، التبغ، ...الخ.

• **المسؤولية المحتملة للدوالي الوريدية** الشائعة خاصة جهة اليسار، والتي يعتقد أنها تفسد تشكل النطاف، ربما بسبب زيادة الحرارة الصفنية. تترافق غالباً بمرور أشكال ممسوخة مميزة ضمن السائل المنوي: نطاف ذات رأس منسَّل. يلي استئصال الدوالي الوريدية في عدد لا بأس به من الحالات (لكن ليس دائماً) تحسن السائل المنوي وقدرته المخصبة تدريجياً. وهذا هام جداً ليقوم البعض باستئصال كل دوالي وريدية مع نقص خصوبة كانت في الماضي مجهولة السبب. من الضروري إرشاد التداخل بتصوير وريدي للبحث عن أوردة مجاورة شاذة يعتقد أنها تفيد نفوذية القيلة، وتبدو مسؤولة عن العديد من الحالات الإخفاق.

من الصعب أحياناً تأكيد أو نفي الدوالي الوريدية. وهذا حاسم جداً، لأن التأثير الضار المحتمل على تشكل النطاف ليس مرتبطاً إطلاقاً بطول حجم الدوالي الوريدية. في الحالات الصعبة، من الممكن تقدير وجود منعكس وريدي بواسطة القياس الحراري الصفني أو بتصوير الإيكودوبلر.

• **لا ينبغي الاستهانة بالدور المحتمل للإنتان التناسلي بالكلاميديا**، أو الجراثيم الأخرى المعتادة، التي تؤثر على حركية النطاف أكثر من تأثيرها على تركيزها. غالباً جداً ما يتعلق الأمر باكتشاف مخطط النطاف (وجود إنتان دم قيحي)، في حين الأعراض السريرية صامتة.

تثبت المزارع المنوية وجود الجِرم، يشير التخطيط للصادات الحيوية باتخاذ المعالجة الأنسب، ولكن يجب أن نعرف أن لأغلب الصادات الحيوية تأثير منوي سيئ.

• **وجود شذوذات مناعية ذاتية:** يمكن أن يعتقد بوجود أجسام ضدية للنطاف اعتماداً على مخطط النطاف لوجود تراصّ مع وهن نطاف، أو يمكن الإشارة إليها في اختبار بعد الجماع. ويتم إثبات ذلك بمعايرة الأضداد في المصل الدموي والسائل المنوي نفسه والأضداد المتثبتة على النطاف. يشرح وجود هذه الأضداد اللاحركية السريعة للنطاف في الأوساط المؤنثة. تكتشف أحياناً هذه الأضداد المناعية في السوابق (الرضوض الخصوية، الجراحة الإربية، الإنتانات أو الجراحة البربخية الخصوية) ولكنها غامضة أغلب الوقت.

يمكن أن نجرب في البداية معالجة مثبطة للمناعة بمساعدة الكورتيكوئيدات ذات الجرعة القوية بشكل دوري مع خطر التأثيرات الثانوية الاعتيادية. في حال عدم التحمل أو عدم الفعالية، نجرب أن نفصل النطاف غير الحاملة للأضداد من أجل استخدامها بواسطة التمنية داخل الرحم أو التخصيب في الزجاج.

في حال الشذوذات غامضة السبب، وهي الأكثر شيوعاً، من المهم معرفة فيما إذا كانت المعالجة التي لدينا حالياً ستكون قادرة على رفع نوعية معايير مخطط النطاف.

بحسب معطيات الاستقصاء الهرموني، سنستخدم الأندروجينات (الميسترولون mesterolone بشكل خاص) أو حاثات إفراز موجهات الأقناد (تاموكسيفين، الكلوميفين). ولا تستعمل HMG إلا نادراً.

إن نتائج هذه المعادلات العلاجية متواضعة، بسبب أنه بسبب التغيرات العفوية في مخطط النطاف، فمن الصعب أحياناً أن نقدم تأثيراً علاجياً محتملاً. وهذا صحيح أيضاً بالنسبة للمعالجات المساعدة. إن الأرجنين ومضادات الأكسدة هي أدوية غير ناجعة أبداً. تلعب المعالجة الفيتامينية والبانيات دوراً أكثر فعالية، وهي غير ضارة مطلقاً.

في حال الفشل، فإن التمنية الصنعية Insemintion artificielle بين الزوجين هي الملجأ الأخير. حيث تجرى التمنية لدى الزوجة بواسطة مجموعة من النطاف المتحركة المزادة

قدرة سابقاً بحسب الطريقة المستخدمة في التخصيب الصنعي. والنتائج متواضعة، لأنها مشروطة بشكل كبير بخصوبة الزوجة التي ليست أفضل في أغلب الحالات. ومن غير حكمة الاستمرار بالمحاولة بعد 4-6 دورات من التمنية غير المثمرة.

في الوضع الحالي للتقنيات، فإن السائل المنوي الشاذ جداً لا يعتبر استطباباً للتخصيب الصنعي. ولذلك السبب إن زيادة الخصوبة الأنثوية لأبعد مدى عندما يكون ذلك ممكناً يعطي نتائج معادلة للمعالجات الذكرية الطويلة أو محاولات التمنية الاصطناعية I.A.C. ويشير ذلك مرة أخرى إلى أن نقص الخصوبة الذكرية لا يمكن أن يكون مسؤولاً لوحده عن عدم الخصوبة المطولة للزوجين إلا عندما يكون مترافقاً مع نقص خصوبة مؤنثة ولو كانت معتدلة، وهي يمكن تصحيحها حالياً بصورة أسهل بواسطة المعالجات المتوافرة لدينا.

2. لدى المرأة:

يمكن أن نشاهد لديها شذوذات محددة في أحد المستويات الثلاثة التالية:

- **الآح العنقي**: بدلاً من أن يشكل وسط مثالي لحياة وتخزين النطاف. فإن الآح العنقي يمكن أن يشكل في بعض الشروط عائقاً لا يمكن عبوره. ففي المرحلة قبل الإباضة يكون الآح ناقصاً أو غائباً أو يصبح عائقاً شاذاً جداً، لزجاً، جامداً. وهذه الظاهرة ناتجة غالباً عن تدخل علاجي (كالكي الكهربائي elctrocouterisation، التخريط من أجل الخزع conisation biopsique) أو عن التهاب بطانة العنق. عندما لا يتحسن الآح بتأثير الإستروجينات، يجب اللجوء إلى التمنية داخل الرحم بواسطة مني فعال.

يمكن أن يمثل الآح الطبيعي ظاهرياً عائقاً أمام اختراق وحياة النطاف. يعتقد أن المرأة تشكل أضداداً لمولدات الضد التي تحملها النطاف أو السائل المنوي لزوجها الممتصة من المخاطية التناسلية الأنثوية بعد العلاقة الجنسية. و تمر هذه الأضداد في الإفرازات التناسلية، وتثبت النطاف ولاسيما ضمن الآح العنقي.

يشك بهذا الشذوذ بناء على الاختبارات بعد الجماع السيئة دائماً على الرغم من أن الآح ومخطط النطاف طبيعيان. ويؤكد بمشاهدة عدم حركية النطاف الموجودة في الآح (Shaking Phenomenon) بواسطة المجهر، كما يؤكد باختبارات الاختراق المتصالبة ومعايرة الأجسام الضدية في المصل والآح. إن معالجة هذا الشذوذ النادر تعتمد كثيراً على الخط (تخفيض قيم الأضداد بواسطة الكورتيكوئيدات ذات الجرعة القوية أو الاستخدام المنهجي والمطول للواقي الذكري أثناء الاتصال من أجل تجنب التماس مع مولدات الضد للنطاف) حتى حدوث التخصيب في الزجاج.

- **بطانة الرحم** يمكن أن تكون ذات نوعية سيئة. وتمثل أرضية معيبة لتعشيش البيضة الملقحة. يمكن أن يكون هذا الشذوذ مرتبطاً بأحد ما يلي:

- **التهاب بطانة الرحم تحت الحاد**: الذي يثبت بالخزعة، مفرداً أو مرتبطاً مع جسم غريب داخل الرحم (سليلة على سبيل المثال، مرئية بالإيكوغرافي).
- **عوز هرموني**: المخاطية غير محضرة جيداً بسبب شذوذ نسبة الإستروجينات /البروجسترون، التالي لنقص إفرازي في الجسم الأصفر. يشك بوجود هذه الحالة بناء على مظهر المنحني الحراري (حدوث انزياح بطيء، هضبة بعد إفرازية غير ثابتة وقصيرة)، ويمكن تأكيدها بالخزعة الخلوية الهرمونية التي تبين الانزياح بين التاريخ النسيجي لبطانة الرحم والتاريخ الزمني لأخذ الخزعة.

يمكن تأكيد هذا النقص الإفرازي بواسطة قياس قيمة البروجسترون و17-بيتا إستراديول البلازميين. تستقصي المعايرات المشاركة للأندروجينات في حالة فرط الأندروجينية المرافق أحياناً، والذي يجب تقييم منشئه. علاوة على الكبح المحتمل لفرط الأندروجينية بواسطة الديكساميتازون أو إلغاء فرط البرولاكتينيمية المرافق أحياناً، فإن العقم المرتبط بنقص إفرازي في الجسم الأصفر يسوّغ المعالجة البروجستاتية التعويضية في الجزء الثاني من الدورة، والأفضل استخدام حاثات الإباضة:

يعتقد بأن هذه الأجسام الصفراء المعيبة هي نفسها تالية لتصنيع جريبي "سيئ النوعية" وبالتالي نبدأ نفس الشلال العلاجي بواسطة حاثات الإباضة، مع متابعة تأثيرها على المنحني الحراري والمعالجات الهرمونية.

- **الإباضات النادرة:** التي تؤدي سريرياً إلى ندرة الطمث. حيث تنقص فرص التخصيب. ولا تزداد هذه الفرص إلا بحدوث إباضات منتظمة بواسطة الحاثات المشارة إليها سابقاً.

- إن مسؤولية **الشذوذات الرحمية** الأخرى (الالتصاق الجزئي، الرحم ثنائي القرن.....) عن العقم أقل من مسؤوليتها عن الإجهاضات المتكررة، وهي الحوادث التي يمكن أن يحرضها قصور إفراز الجسم الأصفر.

III. الشذوذات النسبية:

إن الشذوذات التالية ليست إلا نسبية، لأنها تنقص خصوبة الشخص المصاب، ولكنها تبقى متوافقة مع حدوث الحمل، نلاحظ أن العديد من الأزواج الذين يعانون من نفس الشذوذات لم يكن لديهم مشكلة حقيقية في الإنجاب. ولكن، **في هذه الحالات المحددة،** قد يكون من المفيد تصحيح هذه الشذوذات من أجل رفع **خصوبة الشخص المعتبر إلى** المستوى الأعظمي.

1. لدى الرجل:

- **ندرة النطاف دون وهن النطاف:** حتى 10 مليون/سم^3 تقريباً، **متوافق مع الإلقاح. في** حال وجود عدم خصوبة لدى الزوجين، قد تكون خصوبة المرأة ليست أفضل حالاً لأسباب يمكن كشفها أو لا، ولكن يجب استقصاؤها. من الشائع أن نحصل في هذه الحالات على حمل عند رفع خصوبة المرأة، في حين لا يتبدل مخطط النطاف. والأمر المؤكد هو أنه من المفيد أن نحاول تحسين مخطط النطاف بواسطة معالجة طبية تقوم على أساس استقصاء هرموني بسيط.

2. لدى المرأة:

قد تكون الشذوذات النسبية :

- **رحم ليفي**: (ليفوم تحت مخاطي أو ورم ليفي منتشر) إلى عدم يؤدي لعدم خصوبة لعيب في توعية بطانة الرحم، يمكن أن يكون مسؤولاً أيضاً عن الإجهاضات المبكرة.

- **بوق مسدود**: ينقص الانسداد البوقي أحادي الجانب الفرص الإحصائية للإلقاح على الرغم من وجود هجرات بويضية متصالبة. ولكن أمام حالة عدم خصوبة مع انسداد بوقي أحادي الجانب، من الحكمة أن نجري تنظيراً داخلياً من أجل استقصاء الشذوذات داخل الحوضية المرافقة، مما قد يؤثر على القيمة الوظيفية للبوق النفوذ. ينتج هذا الانسداد في الحقيقة عن عملية إمراضية داخل حوضية (غير ملاحظة غالباً) أدت إلى عقابيل أخرى غير مرئية بالتصوير البوقي الرحمي.

- **أح عنقي ذو نوعية متواضعة**: يمثل وسطاً غير مفضل لاختبار وحياة وتقدم النطاف.

IV. الشذوذات الكاذبة:

أسباب متورطة غالباً، ولكنها ليست مثبتة. لا تؤدي معالجتها إلى الحمل إلا في نسبة مئوية من الحالات لا تتعدى نسبة الصدف. وهذه حال انقلاب الرحم "الطفلية الرحمية"، وتضيق عنق الرحم والإمراضية الحوضية الأصغرية التي لا تعيق هجرة الأمشاج، ولا الدور الوظيفي للأبواق. يجب ملاحظة وجود حالات كهذه بالاستقصاء، ولكن لا ينبغي اعتبارها بسبب بساطتها سبباً حقيقياً للعقم. ويجب أن تدعو لمتابعة الاستقصاءات.

لا تبدي مشكلة العقم التي يقال عنها نفسية المنشأ (باستثناء بعض الحالات الموجهة) عادة إلا تشخيصاً مستبعداً يقوم على أساس استقصاء دقيق.

V. غياب الشذوذات:

لا يستطيع الاستقصاء الأكثر دقة بواسطة وسائط الاستقصاء الحالية لدى الكثير من الأزواج أن يكتشف وجود أي شذوذ ملحوظ. قبل أن نصف حالة عقم كهذه على أنها نفسية المنشأ، يجب أن نعي الأفكار التالية:

أولاً: يوجد شذوذ عابرغير ملحوظ

لكن يمكن استقصاؤه بوسائلنا الحالية. حيث يجب التفكير بشكل خاص باحتمال الإمراضية داخل الحوضية، حيث تحدث بشكل غير ملحوظ. لا يمكن كشفها بالفحوص السريرية، وهي غير مرئية بالايكوغرافي.

1. **يمكن أن يشكل داء البطانة الرحمية الحوضية مفاجأة عند إجراء التنظير الباطني في** غياب أي ظاهرة تناسلية مؤلمة دورية أو لا دورية.

يشكل داء البطانة الرحمية Endometriose عاملاً حوضياً للعقم الميكانيكي، عند وجود كييسات مبيضية "قطران". وآفات التصاقية حول مبيضية-بوقية تشمل غالباً الجهاز الهضمي. والمعالجة هي جراحية.

بالمقابل، يلعب داء البطانة الرحمية البريتواني، دون وجود اضطراب في الميكانيكية الملحقة، دوراً ما زال خاضعاً للنقاش أكثر. ولا ينبغي أن يعتبر على الأكثر إلا عاملاً لنقص الخصوبة، تتوسطه الشذوذات المناعية أو تبدل السائل البريتواني، يمكن أن يتم العلاج مباشرة (بواسطة الليزر بالتنظير الداخلي)، ولكنه غالباً دوائي (الدانازول، مماثلات LH-RH).

2. **يمكن أن تشكل الأربطة الالتصاقية حواجز مطلقة لهجرة وتلاقي الأمشاج،** أو تمنع وظيفة الأبواق التي تكون طبيعية. ويمكن أن تكون تالية لسوابق معروفة. مثل التهابات حوضية- بريتوانية أو زائدية، تداخل جراحي نسائي لدى فتاة شابة. يجب منع التقشير المبيضي. بسبب عدم حدوث الحمل لأسباب فيزيوباثولوجية، حيث لا يمكنها حل مشكلة الإباضة. ويمكن حلها بسهولة بواسطة المعالجة الدوائية، ولكنها

(عملية التقشير) تؤدي بشكل منهجي إلى التصاقات حول مبيضية، وهي عامل إضافي للعقم. ومهما كان الأمر، لا بد من إجراء تنظير باطني قبل استنتاج غياب الشذوذات لدى زوجين غير خصيبين Infertile.

كما يجب أيضاً أن نجري ذلك العمل غير الضار الذي يمكن إجراؤه غالباً عندما لا يتم سوى إثبات وجود شذوذات أصغرية غير مقنعة، من أجل عدم تجاهل سبب حقيقي جداً قبل أن نعالجها.

ثانياً: يوجد شذوذ غير ملحوظ

ولا يمكن استقصاؤه في الواقع الحالي، لأن بعض جوانب التناسل البشري ليست معروفة أو غير معروفة جيداً بالنسبة لنا. من المهم أن لا يعتبر الزوجان نفسيهما طبيعيين، وألا يعتمدا على أمل كذاب، إن الإنذار لدى هذين الزوجين سيئ جداً، والحمول العفوية "غير المتوقعة" نادرة جداً، مما يثبت أنهما مصابان بشذوذات غير معروفة.

تسوّغ حالة الزوجين اتباع شلال علاجي تدريجي على امتداد الوقت، مع الأخذ بالحسبان فترة التعرض (التي تزيد على 5 سنوات)، وكذلك عامل عمر الشريكين.

- تحريض مبيضي من أجل توسيع الخطوات المختلفة للتخصيب الطبيعي إلى أبعد حد.
- تمنية داخل رحمية للمني المفرز على مدى 6 دورات علاجية بشكل أعظمي.
- أخيراً، في حال فشل جميع المعالجات المستخدمة، نتحول إلى التخصيب في الزجاج.

VI. مكان التخصيب الصنعي:

اضطرب إنذار بعض حالات عدم الخصوبة ذات الإنذار السيئ خلال السنوات الأخيرة بسبب ظهور تقنيات التخصيب المساعد طبياً (PMA). نعتقد أن هذه التقنيات المنظمة و المقوننة بشكل جيد حالياً، والمقوّمة جيداً يمكن اعتبارها معالجة حقيقية لعدم خصوبة الزوجين infertlite.

\في حين أن التمنية الصنعية، الأكثر استعمالاً حالياً ومنذ وقت طويل، فإن PMA يتضمن التخصيب في الزجاج والنقل الجنيني (FIV أو FIVETTE).

1. **التخصيب في الزجاج (FIV):**

يقوم على لقاء النطفة والخلية البيضية مخبرياً، مما يسمح بالحصول على مضغة توضع في قاع الرحم. ويتضمن على التوالي:

1. تحريض مبيضي: يمكن إجراء FIV بالتأكيد دون معالجة محرضة، بنزع الخلية البيضية التي هي في طريقها إلى النضج خلال دورة عفوية. لكن بما أن النسبة الأفضل بين قيمة الحمل وخطر الحمل المتعدد تحصل عند وضع 3 مضغ، فإنه يستخدم التحريض المبيضي عادة. حيث يستخدم الكلوميفين أو HMG أو مشاركاتهما سواءً لوحدهما أو بالاشتراك مع مماثلات LH-RH. يمكن إنجاز التحريض (مماثل HMG) وفقاً لبروتوكول قصير (إعطاء مشترك للهرمونين منذ بداية الدورة)، أو وفق بروتوكول طويل (إزالة حساسية مسبقة بواسطة المماثل، ثم إجراء التحريض بواسطة HMG). يتعلق الأمر في جميع الحالات بفرط تحريض مراقب ومراقبة بالإيكوغرافي المبيضي والمعايرات الهرمونية السريعة (الإستراديول، البروجسترون أو LH في البروتوكولات الخالية من المماثل).

2. جمع الخلايا البيضية:

- يؤمن إطلاق عملية نضج الخلية البيضية بإعطاء HCG.
- نحصل على حصيلة الخلايا البيضية بعد 30-40 ساعة من حقن HCG. يجنّب تفريغ جميع الجريبات المبيضية حدوثَ تطور لتناذر فرط التحريض. تستخدم طريقتان في جميع الخلايا البيضية:

آ. يتطلب الخزع بواسطة التنظير الداخلي تخديراً عاماً، ولا يجرى حالياً إلا عندما نريد إظهار الحوض، أو عندما لا يمكن إجراء الخزع الموجَّه بالإيكوغرافي بسبب خوف المريضة أو التوضع المبيضي الشاذ.

ب. إن الخزع الموجه بالإيكوغرافي هي التقنية المستخدمة عادةً تحت التخدير الناحي. أما الطريق داخل المهبلي فهو الأكثر استخداماً، ولكن قد تتطلب بعض الحالات المبيضية طريقاً عبر مثاني أو عبر رحمي-مثاني.

تؤمن الطريقتان جمعاً مشابهاً للخلايا البيضية.

3. **يتضمن تحضير السائل المنوي**: اختيار مجموعة نطاف متحركة وذات قدرة، بواسطة التنبيذ-الهجرة في وسط الزرع. يوضع مجموع نطاف 10000-50000 نطفة متحركة على تماس مع الخلية البيضية.

4. **يجرى الحضن بمعزل عن الضوء**: في شروط مراقبة من الحرارة وph. يمكن مشاهدة النواتين البرئيتين لفترة 12-24 ساعة بعد التمنية في الزجاج عند تغيير الوسط.

يمكن مشاهدة المضغ بعد 48 ساعة من الجمع. ينقل 3-4 مضغات إلى تجويف الرحم، عندما يكون الفحص النسائي طبيعياً. تبقى المريضة ممددة لعدة ساعات، ويمكن بعد ذلك أن تمارس فعالياتها الاعتيادية.

5. **يتعزز الطور اللوتيني**: عادة بـ HCG أو البروجسترون أو بالمشاركة الإسترو-بروجستاتية estro-progestifs في غياب الدورات المقاطعة، تقدر نتيجة FIVETTE بالمعايرة البلازمية لـ HCG بعد 14 يوماً من الوضع داخل الرحم.

يمكن أن يفشل FIVETTE في أي مرحلة: تحريض مبيضي معيب يؤدي إلى غياب الدورة، خزع جريبي لا يعطي خلايا بيضية (خزع أبيض)، غياب الإلقاح في الزجاج أحياناً بدون سبب معروف، وفي أغلب الأحيان ظهور طمث على الرغم من وضع مضغة أو عدة مضغ ذات نوعية غير تامة.

تستفيد نتائج الإلقاح في الزجاج حالياً من بعض التقدم الذي يسمح بتقدير القوة العلاجية الحقيقية لهذه التقنية.

- تتراوح قيمة الحمل السريري بالخزع بين 15 و20%، وتتراوح قيمة الحمل بالوضع replacement بين 20 و30% في المراكز الخبيرة ذات العدد المحدود. بالرغم من ظهور

بروتوكولات جديدة في التحريض (مماثلات LH-RH) وجهود تحسين التقنية، فقد بقيت قيمة الحمل ثابتة خلال السنوات الأخيرة.

- أما قيمة الولادات التامة فقد كانت 10-15% بالخزع بعد احتساب قيمة الحمول خارج الرحمية 1-3% ونسبة الإجهاضات العفوية خلال الثلث الأول من الحمل 20-30%. أما تطور الحمل المفرد فغالباً ما يكون طبيعياً. أما الحمول التطورية فتتميز بقيمة مرتفعة من الاختلاطات.
- تعطي البروتوكولات المختلفة للتحريض المبيضي نتائج متشابهة إحصائياً. سمحت مماثلات LH-RH بحل مشكلة الذروات العفوية لـ LH، مما يؤدي إلى هجر بعض الدورات العلاجية تحت الكلوميفين\HMG أو HMG بمفرده التي لها مساوئها الخاصة (ثقل الطريقة، العدد الكبير لأمبولات HMG الضرورية). وهي لم تحل مشكلة "الاستجابات السيئة" المستمرة، أي المريضات ذات النضج الجريبي غير الكافي، مهما كان بروتوكول التحريض المستخدم.
- إن قيمة النجاح متطابقة، مهما كانت استطبابات التخصيب في الزجاج، منذ اللحظة الذي يعتبر فيها عدد النطاف كافياً.
- **إن قيمة النجاح نسبة للعمر تنخفض بسرعة إلى النصف لدى النساء اللواتي تجاوزن 38-40 سنة، بسبب انخفاض قيمة الحمل وزيادة خطر الولادات الكاذبة العفوية.**
- ترتبط قيمة الحمل بعدد المضغ الموضوعة، حيث تزداد تدريجياً عند وضع 1-4 مضغات، ولكنها لا ترتفع بشكل هام بعد ذلك، في حين يزداد خطر الحمول المتعددة.
- لا يبدو أن قيم الحمل تتأثر بنمط التجربة، لأنها تبقى ثابتة في التجارب الستة إلى الثمانية الأولى التي قيست خلالها هذه القيم.
- يسمح تجميد المضغ الزائدة بإجراء وضع آخر ضمن الرحم، دون تكرار كل تقنية الإلقاح في الزجاج. ولكن قيمة الحمل بعد وضع المضغة المجمدة ضعيفة جداً، ومن رتبة 5-10%.

يسمح الإلقاح في الزجاج بالاقتراب من قيم الحمل الطبيعية، مما يدعو لبذل المزيد من الجهود. إن هذه التقنية مقيّمة بشكل جيد حالياً. ويجب وضعها ضمن استراتيجية مترابطة لمعالجة عدم خصوبة الزوجين. باستثناء حالات الانسداد البوقي ذات الإنذار الجراحي المتواضع، فإن هذه التقنية لا ينبغي أن تعتمد إلا بعد فشل المعالجات الأخرى. وتستطب هذه التقنية في الحالات التالية:

1. في حال الانسداد البوقي ذي الإنذار الجراحي السيئ.
2. حالات عدم الخصوبة ذات المنشأ المناعي لدى الجنسين. لدى المرأة، على الرغم من إمكانية وجود أضداد للنطاف في مستوى الخلية البيضية نفسها. لدى الرجل، عندما نستطيع الحصول على نطاف دون أضداد.
3. عند استخدام الأمشاج المستعارة.

- مع نطاف مستعارة في حالة فشل IAD على عدد كافٍ من الدورات، أو عند وجود شذوذ ملحقي مشارك.
- مع خلايا بيضية مستعارة، في حال التعقيم castration، أو سن اليأس المبكر أو الشذوذات الخلقية المتنقلة.

4. بشكل عام، ومهما كان سبب عدم الخصوبة و بعد فشل المعالجات الموصوفة (عقم مستعصٍ، أو متعدد العوامل) وبعد ماضٍ طويل من الجهود غير المثمرة، وقبل أن تطرح مشكلة تقدم عمر المرأة.
5. العقم غير المفسَّر بعد فترة تعرض طويلة (تزيد على 3 و5 سنوات بحسب عمر الشريكين) وفشل المعالجات التجريبية المقترحة في هذه الحالات.
6. بالمقابل، لا يعتبر السائل المنوي سيئ النوعية حالياً استطباباً للإلقاح في الزجاج، لأنه مسؤول عن كثير من حالات فشل الإلقاح. من الصعب جداً أن نرسم الحدود بين السائل المنوي المخصب وغير المخصب في الزجاج وفق المعايير الاعتيادية لمخطط

النطاف، حتى عند إشراك اختبارات أخرى كاختبار البقاء على قيد الحياة في أوساط الزراعة أو الاختبارات الوظيفية. في حال الشك، يمكن اقتراح إجراء التجربة لدى الزوجين، وذلك فقط من أجل تأكيد عدم الإمكانية، وقبل اتخاذ قرار بالوضع داخل الرحم.

VII. التقنيات الأخرى للتخصيب الصنعي:

تتمثل بشكل أساسي بـ GIFT (نقل الأمشاج عبر الفالوب) التي تتطلب تنظيراً باطنياً تحت التخدير العام. بعد التحريض المبيضي المماثل لذلك المستخدم في FIVETTE، يجرى جمع الخلايا البيضية بواسطة الطريق التنظيري- الباطني. توضع الخلايا البيضية في الأمبولة البوقية (عادة 3 خلايا بيضية في كل بوق) في نفس الوقت الذي توضع فيه النطاف المحضرة. يحدث التخصيب في الأمبولة البوقية نفسها، وتتبع المضغ الطريق الاعتيادي لتنغرس في بطانة الرحم. و لا يجرى GIFT إلا في حالات العقم ذات الأبواق النفوذة.

إن نتائج الحمل بواسطة GIFT في أحسن الحالات مشابهة لنتائج التخصيب في الزجاج. ولها العديد من المساوئ، وبشكل خاص إعاقة التخصيب نفسه. وتطلّبها للتنظير الباطني مع تخدير عام، وترافقها بخطر مرتفع للحمل المتعدد، لأنه لا يمكن السيطرة على عدد المضغ التي يتم الحصول عليها اعتباراً من خلايا بيضية منقولة. ولجميع الأسباب، وباستثناء المراكز التي تعتمد GIFT كتقنية رئيسية، فإنه لا يتم إجراء هذه الطريقة إلا من قبل الفرق التي لا تستفيد من FIV.

تقوم طريقة ZIFT (نقل zygot إلى داخل الفالوب) على وضع المضغ الحاصلة من التخصيب في الزجاج داخل الأبواق (النفوذة) بواسطة التنظير الباطني بدلاً من نقلها إلى تجويف الرحم. لكن يجب تأكيد زيادة قيم الحمل التي تم الحصول عليها، ويجب موازنتها مع ضرورة إجراء تنظير باطني تحت التخدير العام.

اقترحت عدة متغيرات تقنية أخرى تقوم على وضع الخلايا البيضية أو النطاف أو المضغ في مستويات مختلفة من الجهاز التناسلي الأنثوي. يتعلق الأمر بنتائج التنظير الباطني أكثر من التقدم الذي يجب التكلم عنه بشكل خاص، لم تستطع أي طريقة أن تلغي FIVETTE منذ نجاحها الأول عام 1979.

التطور والإنذار:

اعتباراً من اللحظة التي ينجز فيها الطبيب الاستقصاء، من الضروري إتمام الاستقصاء على مدى دورتين وذلك كافٍ، قبل أي معالجة (من غير النادر حدوث حالات حمل عفوية خلال الاستقصاء). حال تحديد الخطوط العلاجية، علينا أن نتذكر أنه يجب تطبيق أي معالجة طبية على مدى دورات عديدة لدى المرأة، حتى يكون لدينا فرص معقولة للوصول. أما لدى الرجل، فيجب وصف العلاجات الطبية المخصصة لرفع القوة المخصبة للسائل المنوي لمدة 3 أشهر على الأقل، وذلك اعتماداً على فترة تشكل النطاف، قبل أن نطلب مخطط نطاف للمراقبة.

باستثناء الحالات التي يكون فيها الشذوذ مطلقاً وغير عكوس، يستحيل دائماً وضع إنذار لعدم خصوبة الزوجين. ولأن كل حالة أصلية بالأساس، فمن المستحيل إجراء إحصاءات دقيقة. ونستطيع على الأكثر أن نكوّن فكرة تقريبية عن فرصة معالجة هكذا شذوذ.

على سبيل المثال (باستثناء المشكلات البسيطة أو الصعوبات الجنسية) فإن الإباضة المعزولة هي التي تعطي أفضل رضى علاجي حالياً بفضل الحاثات. تتمتع جراحة الطرق التناسلية بنجاحات مختلفة، وهي لدى الرجل أقل من المرأة. وما زالت معالجة ندرة- وهن النطاف مخيبة للآمال. على الرغم من التقدم المستمر في الأندرولوجيا andrologie.

عندما يحصل حمل بعد المعالجات الدوائية لدى الزوجين غير خصيبين، فنحن أمام "حمل ثمين"، حيث خطورة الإجهاض العفوي قبل ثلاثة أشهر ونصف فوق القيمة الطبيعية.

نفضل الحفاظ على هذا الحمل بالحقن المديدة كل أسبوع للبروجسترون خلال الأشهر لأربعة الأولى، ومتابعة الحمل باستقصاء هرموني وإيكوغرافي منتظم. ومن المهم لإشارة إلى أن المعالجات الدوائية المستخدمة حالياً في معالجة العقم ليست ماسخة. لا يزداد عدد التشوهات لدى المواليد الجدد لأجل معالجة العقم إلا بعد الحمول العفوية. ولكن الأمر ليس نفسه مع المعالجات الهرمونية المخصصة لحماية الحمل حيث نذكر بأن المركب البروجستاتي الوحيد الذي يمكن استعماله هو البروجسترون الطبيعي أو مشتقاته. لكن بالنسبة للاستروجينات، فإنه يجب وصف دي إيتيل ستيلبيسترول بسبب التواتر غير الطبيعي لشذوذات الخصوبة التناسلية والداء الغدي المهبلي لدى الفتيات الصغيرات اللواتي تلقت أمهاتهن هذا الإستروجين أثناء الحمل.

العوامل المجهولة:

دون التطرق إلى النواقص الموجودة عند تقييم ومعالجة بعض الشذوذات المعروفة، فإنه يستمر بالنسبة للتوالد البشري اكتشاف بعض العوامل غير المعروفة. البعض منها لم يشك به حتى الآن، ولكن البعض الآخر منها يجرى تقييمه بشكل مكثف.

في الفيزيولوجية الذكرية، وبالرغم من التقدم المستمر في الأندرولوجيا، يستمر وجود العديد من العوامل غير المعروفة في مستوى اصطناع النطاف بالانتقال في الطرق التناسلية، وبشكل خاص في مستوى البربخ. كما أنه من الممكن معايرة كميات معتبرة من العوامل في البلازما المنوية (السكريات، المعادن، الإنزيمات، الهرمونات.....) ولكن أهميتها الفيزيولوجية الدقيقة غير معروفة. تفسر بعض الشذوذات الخاصة غير المخصبة للنطاف الطبيعية مجهرياً. تبدل بنية السوط، مما يؤدي إلى اضطراب الحركة المعقدة (الميكرو أنيميا، بالمجهر الإلكتروني)، شذوذات الأكروزوم acrosome (الجسيم الطرفي) أو القطعة الوسطية، أعواز إنزيمية. لا يمكن معالجة هذه الشذوذات حالياً.

أما في الفيزيولوجيا الأنثوية، فقد حدثت ثورة في التعرف على الظواهر البدئية للإلقاح عن طريق التخصيب في الزجاج.

بالنتيجة، من أجل مساعدة الزوجين اللاخصبيين ما أمكن والذين يعانون من عدم خصبهم، فمن المهم وضع هذه الحالة في أبعادها الأصلية والبشرية، ومن المهم استخدام أحدث التقنيات في هذا المجال.

كما أنه من الملائم إخبار الشريكين عن الشذوذات التي أثبتها الاستقصاء الدقيق والمتقدم. عندما نجعل الزوجين على اتصال مع التقدم الذي تحقق خلال الاستقصاءات، وشرح دلالة النتائج لهما، فإننا نجعلهم يطلعون على طبيعة مشكلاتهم، ونتجنب وضعهم في حال فقدان الصبر التي تقودهم من أخصائي إلى آخر، دون أن يتركوا فرصة لأحدهم في الاقتراب من العلاج الذي يقوم على استقصاء كامل.

كما يجب أن نشير إلى أن الزوجين يستطيعان الاستفادة من كل التقنيات الحديثة. فمهما كانت نتيجة العمل المتخذ، فسيكون لدى الزوجين الانطباع بأنهم أخذوا كامل فرصتهم. يجب على الأخصائي متابعة هذه المشكلة وتطورها عن قرب بحيث، بطريقة أو بأخرى، يجد طلب الزوجين إجابة شافية ويجدان التوازن. سواء بالحمل المرغوب وأيضاً في الحالة المعاكسة في القبول الشديد بالإخفاق، أو في حل الاستبدال الذي اختاره الزوجان. في حالة العقم الذكري المعزول، التمنية الصنعية بواسطة معطي.

الفصل الثالث عشر

بداية حمل شاذ أو مضطرب

يمكن أن يوافق اضطراب الطمث، مهما كان نوعه أو ظروف ظهوره، بدء حمل، وأحياناً بدء حمل شاذ. حتى في أبعد الظروف عن التوقع، يجب أن يدعو شذوذ الدورات إلى التفكير في المقام الأول بحدوث الحمل. يمكن أن يكون تشخيص الحمل هو أحد أصعب التشاخيص، ويبقى الفخ الذي يسقط وسيسقط فيه الطبيب مهما كانت خبرته على الرغم من الزيادة الكبيرة في حساسية معايرة الهرمونات المشيمية وقوتها المميزة من جهة، والإيكوغرافي الحوضي من جهة أخرى.

- إثبات الحمل(عادة في نطاق تأخر الدورات، وأحياناً عند وجود النزوف التناسلية الشاذة) يقوم على اكتشاف الهرمون المشيمي الموجه للأقناد HCG.
- التطور الشاذ المبكر لحمل معروف مع وجود الشذوذات السريرية أو البيولوجية أو الإيكوغرافية، حتى الأسبوع الرابع عشر، حيث إن اضطرابات الظهور المتأخر للحمل الشاذ تطرح مشكلات مختلفة جداً.

تشخيص الحمل:

1. يوجد تأخر في الدورات:

على الرغم من أن هذه الحالة دالة على الحمل، فإن غياب الدورات عن التاريخ المتوقع قد يوافق احتمالات أخرى. على المستوى الاصطلاحي، يجب أن نلاحظ أن بعض

المريضات يقلقن من أن لديهن "تأخر في الدورات" في حين أن الأمر يتعلق بدورات طويلة أقل أو أكثر انتظاماً وبشكل اعتيادي.

لا يوافق تأخر الطمث إلا 3 احتمالات نوردها بحسب تواترها :

أ. حدوث حمل مرغوب أو غير مرغوب:

مهما كان السياق، حتى في حالة "الاستحالة" : سواء أدعت المريضة أنها لم تقم علاقة جنسية في فترة الخصوبة أو لم يكن لديها حياة جنسية أم أنها تطبق إجراءات مانعة للحمل فعالة (إستروبروجستات، موانع داخل رحمية).

ب. دورة مضطربة بسبب شذوذ إباضي عارض يطيل مدة الدورة:

لسبب قوي (إمراضية حادة، صدمة عاطفية) أو غير قوي، لا تحدث الإباضة أو لا تحدث إلا بعد تأخر 10-15 يوماً، مما يؤدي إلى تأخر الطمث.

كما أن هذه الإباضة المتأخرة شائعة عند إعطاء بعض المعالجات الهرمونية أثناء الدورة (الإستروجينات قبل الإباضية، القشرانيات المديدة الحقنية) أو في بعض الحالات الأخرى، على سبيل المثال خلال الدورة التي تلي إيقاف المركب الإسترو-بروجستاتي estroprogestatif.

ج. كيسة مبيضية وظيفية:

يمكن أن تؤدي أيضاً إلى اضطراب الدورة، سواء كان يتعلق الأمر بكيسة جريبية مع لا إباضة، أم كيسة لوتينية. في الحالة الأخيرة، يكتسب الجسم الأصفر الكيسي فترة حياة طويلة لا طبيعية، مما يؤدي إلى تطاول موافق في الهضبة الحرارية، مما يدعو للشك بالحمل (الإجهاضات المبكرة) لدى مريضات متابعات لأجل عدم الخصوبة. ويمكن أن يتطاول الطور اللوتيني بشكل شاذ بإعطاء البروجسترون، والمركبات البروجستاتية الصنعية PS، وكذلك HCG.

كيف نميز عملياً هذه الاحتمالات الثلاثة؟

- يكفي منحنٍ حراري بسيط للتعرف على دورة مضطربة. باستثناء المريضات اللواتي يتابعن لسبب عدم الخصوبة، فمن النادر أن نستفيد من هذا المنحني الحراري الذي يتم إنجازه خلال الفترة التي تهمنا، والذي يوضح غياب الانزياح الحراري أو الانزياح المتأخر بشكل شاذ.

ب. يمثل الوصف القصير للمركبات الإسترو-بروجستاتية (كاختبار سريري للحمل) بدون شك الحل الأسوأ، يمكن أن يكون الاختبار سلبياً في غياب الحمل، على سبيل المثال عندما يحدث في بداية الطور اللوتيني أو عندما تكون بطانة الرحم متطورة بشكل كبير لكن من الملائم عدم وصف المركبات الإسترو- بروجستاتية عند الشك ببدء حمل.

ج. الحل المنطقي الوحيد هو اكتشاف الهرمون المشيمي البشري داخل العضوية الذي يشير إلى بدء الحمل. يبين الشكل 52 لماذا تكون هذه الاختبارات سلبية معاً، مهما كانت حساسيتها، في حال الحمل الحقيقي.

عندما تكون معايرة HCG الحساسة (والتي يتم إجراؤها بشكل صحيح) سلبية، وعندما يطول تأخر الطمث، يجب تكرار المعايرة بعد أسبوع، ومن أجل تجنب تكرار المعايرة وعدم الثقة، نطلب من المريضة إنجاز المنحني الحراري في نفس الفترة.

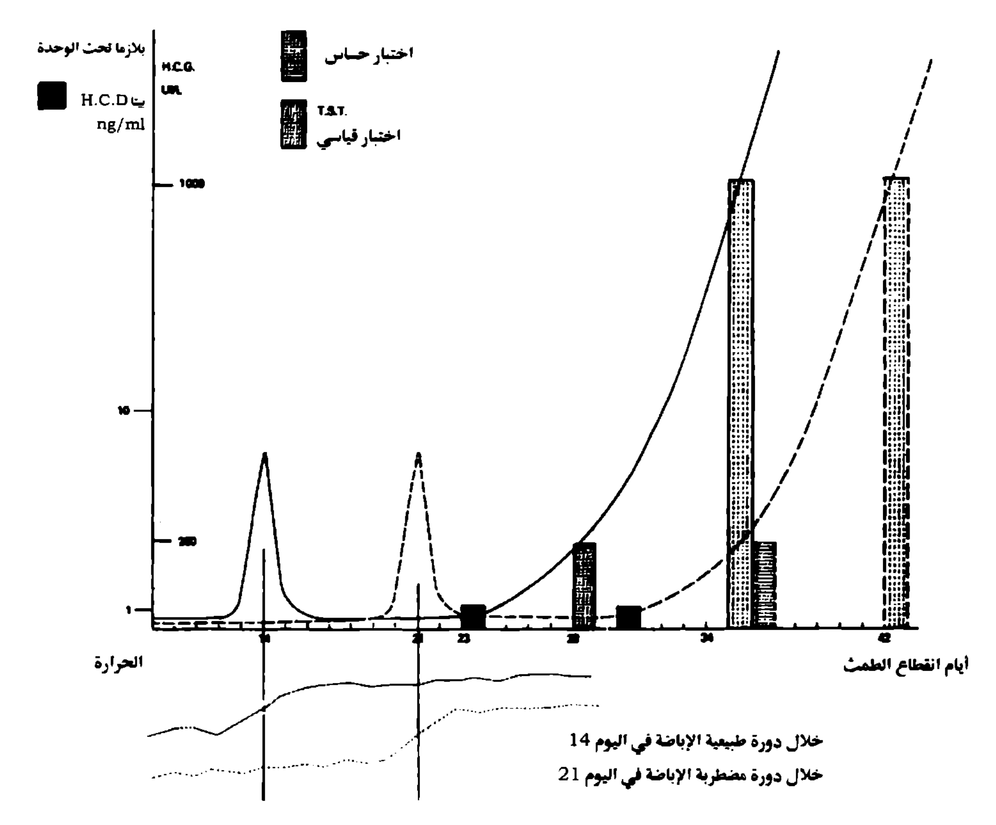
- إذا كانت الحرارة منخفضة: لا يوجد إباضة، أو لم تحدث بعد. **لا توجد إمكانية للحمل**، ويكفي متابعة المنحني حتى الدورات التالية.

- إذا كانت الحرارة مرتفعة: يكفي إعادة الاختبار بعد 8 أيام **عندما لا تظهر الدورة**. وعندما يكون الاختبار سلبياً يشير إلى غياب الحمل، و هذا يعني وجود شذوذ في الطور اللوتيني. ويمكن أن يطلب اختبار ثالث استثنائياً بعد أسبوع (الصورة 43).

2. يوجد نزوف شاذة:

إن ظهور الاضطرابات النزفية للدورة الطمثية، لدى مريضة ذات دورات منتظمة، أقل دلالة على الحمل. ولكنها أحد أقنعة الحمل البادئ. التي يجب استقصاؤها. حيث تشير هذه الأعراض بقوة إلى الخاصة الشاذة للحمل. كما أنه من الضروري أن نكون واثقين

من غياب الحمل قبل التفكير في معالجة هذا النزف الطارئ بواسطة البروجستاتات الصنعية PS.



الصورة 43 : مدة تحديد بداية حمل بمختلف طرق المعايرة المتوفرة لدى مريضة

تأتي الثقة أيضاً من اكتشاف HCG.

- تبقى المعايرة البولية متغيرة، ويمكن أن يضلل وجود الدم الطمثي في البول المعايرة المناعية لـ HCG. ولذلك السبب فإنه يجب إجراء معايرة HCG البولي الحسّاسة على بول مثاني مسحوب بالقثطرة، وذلك في حالة النزوف التناسلية.
- تسمح المعايرة البلازمية المناعية-القياسية التي تستخدم أضداداً أحادية النسيلة، بإجراء معايرة نوعية وحسَاسة لجزيئة HCG الكلية. وهذه المعايرة البلازمية أكثر

حساسية من الطرق الأخرى، وتسمح باكتشاف الحمل منذ ظهور HCG (اليوم التاسع بعد الإباضة).

في حالة السياق الخاص، كحالة المريضات اللواتي يُتابعن بسبب عدم الخصوبة (العقم) تكتسب المعايرة البلازمية لـ HCG، التي تطلب في نفس الوقت، أهمية خاصة: عندما تكون المعايرة البولية سلبية، فإن هذه المعايرة تستطيع اكتشاف الآثار الثمالية لـ HCG، وبالتالي تسمح بوضع تشخيص الحمل بعد 48 ساعة وأيضاً يمكن بها تشخيص الإجهاض الفائق الإبكار.

بدء الحمل الشاذ:

يشار إلى التطور الشاذ للحمل البادئ سواء أمام العلامات السريرية (النزف، أو الألم، أو الاثنين معاً) لأن الإباضة البيولوجية أو الإيكوغرافية شاذة.

1. العناصر السريرية:

الألم:

ليس بالضرورة اللازمة لشذوذ الحمل. تترافق بعض حالات الحمل ذات التطور الطبيعي تماماً بآلام حوضية منذ بدايتها، وهي تترافق بالاحتقان المرتبط بشذوذات ملحقية كالتطور الكيسي لجسم حملي. وفي جميع الحالات فإن الإيكوغرافي هو الذي يستقصي الظواهر الحوضية الشاذة.

وبالعكس، لا يسمح غياب الألم باستبعاد احتمال توقف تطور البيضة الملقحة، ولا الحمل خارج الرحم، على الأقل في بعض الأوقات.

النزف التناسلي:

يدل على حدوث حملي حتى إثبات العكس. إنه علامة الإنذار الأكثر اعتيادية للحمل الذي لا يسير جيداً. لا يتعلق الأمر بنزف حاد مع تمزق بعض القطع البويضية والمخاطية

التي لا تطرح مشكلة تشخيصية. ولكن يتعلق الأمر بنزوف قليلة الغزارة متغيرة تطرح بشكل أساسي مشكلة دلالتها.

آ. من المهم أن نقوم دائماً بإجراء فحص بالمنظار الجوفي من أجل استقصاء النزوف ذات المنشأ العنقي اعتباراً من شتور خارجية (حليمات محتقنة) نازفة عفوياً، أو باللمس ولاسيما بعد الجماع.

ب. نادراً ما يكون الفحص السريري محدداً، يسمح بالتأكيد بتقدير درجة انغلاق العنق ووجود الكتلة الملحقة والتطور الرحمي بالعلاقة مع عمر الحمل، ولكن من الصعب تقدير هذا العنصر الأخير في البداية مع عدم معرفة الحجم البدئي للرحم أو بسبب بعض العناصر التشريحية: (مريضة سمينة أو انقلاب رحم).

ج. يبقى الإيكوغرافي الفحص الذي لا بد منه، والذي يحدد بشكل عام طبيعة النزف.

- نزف حملي متطور دائماً مع انفصال مشيمي.
- نزف حملي توقف عن التطور.
- نزف مترافق بارتشاف البيضة الملقحة في حمل توأمي، في حين تتابع المضغة Embryon الأخرى تطورها الطبيعي.
- نزف مع فراغ رحمي يدعو للتخوف من حمل خارج رحمي.

في هذه المرحلة، ليس لمعايرة HCG إلا القليل من الأهمية. حتى المعايرة الحساسة قد تكون متأخرة عن التطور الحقيقي للحمل كما يبين ذلك الإيكوغرافي: عندما تتوقف حياة المضغة تتابع الأرومة الاغتذائية وتستمر بإفراز HCG لبعض الوقت، وبالتالي من الممكن قياس قيمة HCG التي لا تزال هامة، في حين أن الحمل قد توقف عن التطور، كما يظهر الإيكوغرافي: في حال عدم التوافق المخبري - الشعاعي، فإن الإيكوغرافي محق دائماً بشرط أن يكون تاريخ بدء الحمل معروف مع ثقة شبه أكيدة (المنحني الحراري).

2. العناصر الحيوية المخبرية:

إذا كـان للقيمة المفردة لقيمة HCG إنذارٌ ضعيفٌ مقارنة بالإيكوغرافي ، فإن لتطور القيم المقارنة أهمية ثمينة مقارنة بالخاصة الوظيفية للحمل ويشكل علامة إنذار (مثل الغياب الكامل للأعراض السريرية ، فإن قيمة HCG يمكن أن تتطور بشكل شاذ) و تشير القيم المختلفة لـ HCG إلى حالات مختلفة :

- تشير قيمة HCG ، التي تبقى منخفضة والتي لا تتضاعف كل 3 أيام ، إلى تطور شاذ (تهديد بالإجهاض ، حمل خارج الرحم).
- يمكن أن توافق قيمة HCG ، التي ترتفع بسرعة كبيرة أو هامة ، حملاً متعدداً (الجدول 10).

يبقى الإيكوغرافي هنا الفحص الذي لا بد منه والذي يفصل بين هذه الاحتمالات المختلفة.

أسبوع من الحمل		بروجنسترون		17-بيتا استراديول		برولاكتين
Semaines de grossesse	H.C.G.	Progestérone		17-β-estradiol		Prolactine
	UI/L	ng/ml	n mol/L	pg/ml	n mol/L	ng/ml
3	30 – 250	11 – 27	34 – 85	150 – 700	0,56 – 2,6	5 – 35
4	250 – 3 000	11,5 – 32	36 – 100	200 – 900	0,74 – 3,3	5 – 50
5	1 000 – 20 000	12 – 38	39 – 120	300 – 1 500	1,1 – 5,5	5 – 65
6	10 000 – 50 000	13 – 40	41 – 126	400 – 1 800	1,5 – 6,6	5 – 70
7	20 000 – 100 000	13,5 – 41	42 – 128	500 – 2 000	1,8 – 7,5	5 – 75
8	30 000 – 160 000	14 – 42	44 – 130	600 – 3 000	2,2 – 11	6 – 82
9	35 000 – 190 000	14,5 – 44	46 – 140	800 – 4 000	3 – 14,5	7 – 90
10	45 000 – 190 000	15 – 47	48 – 150	1 000 – 5 000	3,8 – 18	8 – 95
11	30 000 – 100 000	16 – 53	50 – 168	1 300 – 6 000	4,6 – 22	9 – 100
12	20 000 – 90 000	17 – 55	55 – 178	1 500 – 7 000	5,5 – 26	10 – 110
13	10 000 – 80 000	18 – 56	59 – 180	2 000 – 8 000	7,5 – 30	11 – 115
14	7 000 – 60 000	20 – 57	63 – 180	2 000 – 9 000	7,5 – 33	14 – 120
	6 000 – 45 000					

الجدول 10: التقديرات الطبيعية للمعدلات البلازمية لـ HCG والبروجسترون و 17 بيتا استراديول والبرولاكتين منذ بداية الحمل

3. العناصر الشعاعية:

يمكن أن يكون التطور الإيكوغرافي للحمل في البداية شاذاً بدون أعراض سريرية، في حين أن قيم الانطراح الهرموني ضعيفة الدلالة، وذلك اعتماداً على التفاوتات الفيزيولوجية الكبيرة جداً.

يتعلق الأمر عادة بتأخر في تطور البيضة الملقحة بالمقارنة مع التاريخ النظري للحمل. وعند الشك، فإن تكرار هذا الفحص غير الضار بعد 7-10 أيام هو الذي يفصل.

الحمل خارج الرحم GEU:

التشخيص مبكر ودائماً صعب:

لا يكفي القول بأن تشخيص GEU يجب أن يكون باكراً ما أمكن:

- بالتأكيد لأن التمزق البوقي يمكن أن يطلق نزفاً داخلياً يهدد الحياة.
- ولأن الاكتشاف المبكر أيضاً يسمح بإجراء جراحة محافظة محدودة في مستوى البوق المصاب (القيصرية البوقية)، ويحفظ مستوى معيناً من الخصوبة.

لقد اعتقد بأن ظهور المعايرات فائقة الحساسية لـ HCG وانتشار الإيكوغرافي سيمكّن من الاكتشاف المبكر لـ GEU. لكن على الرغم من أن هذه العناصر تشكل في الحقيقة مساعدة إضافية ثمينة، فإنها لم تحل كل شيء، ويمكن أن تطرح أيضاً مشكلات جديدة. يبقى GEU الفخ الذي يشك الطبيب به دائماً.

لذلك، ومنذ أن تظهر بداية شاذة للحمل، علينا أن نستبعد GEU في المقام الأول مع الانتباه بشكل خاص إلى:

السوابق:

يجب الإشارة إلى GEU بشكل خاص لدى المريضات اللواتي عانين من سوابق حوضية إنتانية أو جراحية، والمريضات اللواتي أجريت لديهن جراحة ترميمية للأبواق واللواتي أجرين GEU سابقاً والمريضات الحاملات لوالب داخل رحمية.

الدورات الأخيرة:

سواء عند وجود تأخر مع نزف أو بدونه، أو عند حدوث الدورات الطمثية التي نادراً ما تكون طبيعية تماماً: دورات مضطربة بدرجة مختلفة في خاصيتها أو في موعد حدوثها، أو دورات يتطاول فيها النزف، أو عند ظهور الدورات الطمثية في حين أن المنحني الحراري يستمر مرتفعاً.

الأعراض السريرية

تعتمد الأعراض التقليدية (الألم، النزوف) وحدوثها مبكراً في بعض الحالات على مقر الحمل المنتبذ: أعراض مبكرة وشديدة في القسم الضيق من البوق (القسم الخلالي)، ولكنها تكون متأخرة وأكثر مكراً في القسم العريض من البوق، وبشكل خاص في الصيوان البوقي) حيث يمكن أن يتطور الحمل لوقت أطول، وبالتالي يصبح أكبر حجماً ويفرز كميات أكبر من HCG.

بالفحص السريري:

مخيب للآمال عادة في هذه المرحلة المبكرة حيث من النادر حدوث **كتلة ملحقة توافق** ببساطة جسماً حملياً مفرط النمو أو كيسياً في هذا السياق.

بيولوجياً:

تأتي قيمة HCG ضعيفة وتميل إلى الركود أو عدم الارتفاع إلا بشكل بطيء عند إجراء مراقبات متتالية، ولكنها أيضاً تمثل حالة التهديدات المبكرة بالإجهاض. وبالعكس، تستطيع بعض GEU أن تعزز من قيم HCG تحت طبيعية خلال فترة من الزمن، وقيمة أكبر من 2000-5000 وحدة دولية/24سا من HCG، على الرغم من ذلك **لا** تستبعد GEU بشكل قطعي إلا نادراً.

الإيكوغرافي:

يأتي بعنصر سلبي حيث يؤكد غياب الكيس البويضي في الأسبوع 3-4 من الحمل، لكن وجود HCG أمر مؤكد للحمل: هنا يحدث تفارق فيزيولوجي بين اكتشاف HCG وإثبات

الصورة داخل الرحمية، ولكن يجب أن يرى كيس بويضي طبيعي بين الأسبوعين 3 و4 من الحمل في قاع الرحم بالإيكوغرافي.

لا يمثل وجود صورة ملحقات أو انصباب دوغلاس إطلاقاً عناصر تأكيد، حيث يصطدم الإيكوغرافي بعدة صعوبات:

- **قد يحدث تعايش بين GEU مع حمل داخل رحمي:** يصبح هذا الاحتمال الاستثنائي أكثر احتمالية مع الإسراف في استخدام حاثات الإباضة القوية (HMG) لدى المريضات غير الخصيبات والمسؤولة عن الإباضات المتعددة.
- **قد يكون من الصعب تمييز الكيس البويضي:** في البداية عن الصور داخل الرحمية الأخرى، ولاسيما عن الخثرات في حال النزف التناسلي.
- **يبقى تحديد التاريخ الدقيق لبدء الحمل:** بشكل خاص لدى المريضات ذات الدورات غير المنتظمة أو الخاضعة إلى علاجات هرمونية يعتقد أنها تزيح الإباضة.

يسمح الإيكوغرافي مع مسبر داخل مهبلي حالياً بتحديد مكان الكيس المضغي خارج تجويف الرحم وبوضع تشخيص مؤكد (الصورة 44).

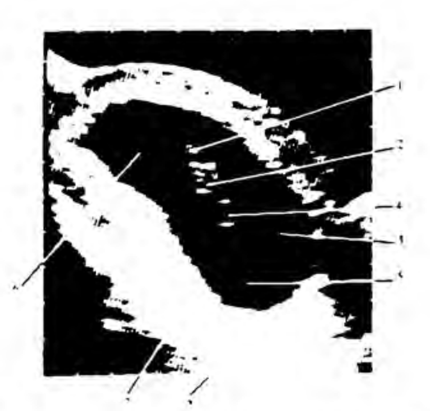
عملياً، وبسبب الفراغ الرحمي النظري بين الأسبوعين 3-4 من الحمل، فلا بد من إجراء التنظير الداخلي مهما كان السياق السريري عندما تستقر قيمة HCG أو تتطور، مما يدل أن هناك حملاً يستمر في التطور (المخطط 11).

يجب إجراء التنظير الداخلي بشكل اعتيادي عندما لا يمكن استبعاد GEU بشكل قطعي. بالمقابل، يصبح التنظير الداخلي غير مفيد عندما تهبط قيمة HCG ثم تصبح سلبية، حتى عندما لا يمكن إثبات المقر الدقيق للحمل الذي توقف مبكراً.



اللوحة A: حمل عمره 4 أسابيع أو 6 أسابيع من انقطاع الطمث

1. مثانة 2. رحم 3. مضغة 4. الساقط 5. كيس حملي 6. مشيمة



اللوحة B: حمل عمره 5-6 أسابيع

1. قطب ذيلي 2. قطب رأسي 3. جوف أمنيوسي

4. الحويصلة السرية 5. حبل 6. مشيمة 8. رحم



اللوحة C: حمل عمره 7-8 أسابيع

1. حبل سري 2. مشيمة 3. رحم 4. جسم

5. جوف أمنيوسي



اللوحة D: مخطط جسم جنيني عمره 12 أسبوع من الحمل

1. مشيمة 2. جوف أمنيوسي 3. طرف سفلي 4. الية

5. ظهر 6. بطن 7. وجه 8. عمود فقري 9. عنق



اللوحة E: حمل خارج رحمي في البوق الأيمن غير متمزق

1. كيس حملي داخل بوقي 2. مضغة 3. مشيمة

4. الحويصلة السرية 5. الساقط 6. رحم

الصورة 44 : مشاهد ايكوغرافية للحمل داخل وخارج الرحم

أسبوع من الحمل Semaines de grossesse	كيس مبيضي Sac ovulaire	مضغة Embryon	النبض القلبي Pulsations cardiaques	القطر الجانبي Diamètre bipariétal (B.I.P.)	الأطراف Membres
3	1,5 cm				
4	1,5 cm	5 mm			
5	2,2 cm	10 mm	ملاحظة		
6	3 cm	16 mm	visualisation		
7	4 cm	23 mm	-		رؤية
8	4,5 cm	32 mm	-	10 mm	visualisation
9	7 cm	44 mm	-	12 mm	-
10		56 mm	-	16 mm	-
11		70 mm	-	20 mm	-
12		85 mm	-	24 mm	-

المخطط 11 : الهيئة الإيكوغرافية والتطور الطبيعي لـ 12 أسبوع الأولى من الحمل

معالجة التهديد المبكر بالإجهاض:

لا توجد معالجة لأغلب حالات الإجهاض المبكر (قبل الأسبوع الثاني عشر) التي تكون من أصل جيني حيث يتعلق الأمر بالانطراح الطبيعي للبيضة الملقحة المشوهة. تنتهي نسبة هامة نسبياً من الحمول بشكل أبكر بعدة أيام من الانغراس بواسطة الإجهاض الباكر قبل التاريخ المنتظر للدورات، أو بعد تأخر بعدة أيام، وهو تأخر قصير جداً لا يمكن التعرف عليه.

إن هذه النسبة المعتبرة للإجهاضات التي يتم التعرف عليها أولاً (50-80% برأي المؤلفين) هي المسؤول الرئيسي عن الأداء الضعيف للنوع البشري في موضوع التناسل. وفي جميع هذه الحالات، يمكن تأخير الطراد الاعتيادي السهل والخالي من الاختلاطات لهذه البيضة الملقحة سيئة التشكل بواسطة معالجة هرمونية بشكل خاص.

لا تجرى معالجة حمل نازف إلا عندما لا يوجد أي شك بحياة البيضة، و الإيكوغرافي هو الوحيد الذي يأتي بعنصر التأكيد هذا. يمكن أن يتم إفراز الهرمون المشيمي بكميات غير مهملة ما دامت هناك خلايا الأرومة الاغتذائية التي تستمر بعد موت المضغة. و بالتأكيد تكرار معايرة HCG يظهر تناقص القيم، ولكن لا يساعد هذا الدليل في اتخاذ قرار سريع.

تبقى الراحة الطويلة هي الإجراء الأول في حال الحمل النازف الذي يستمر في التطور. وتكمل بالمعالجات المساعدة الاعتيادية (مضادات التشنج، المرخيات العضلية). لكن تبقى المعالجة الوحيدة الخاضعة للنقاش هي إعطاء الهرمونات.

تقترح المعالجة الهرمونية عادة بعد التثبت من المعايرات المنخفضة. حيث إن المعايرات المنخفضة ناتجة عن معاناة الأرومة الاغتذائية، وليس العكس.

كما نذكر بأن قيمة HCG تنخفض فيزيولوجياً بين الأسبوع 8 و9 من الحمل، ومن جهة أخرى، فإن قيم الستيروئيدات البلازمية (الإستراديول والبروجسترون) ليست في البدء إلا انعكاساً لفعالية الجسم الأصفر الحملي (الجسم الحملي). ولا تصبح معايرتها دليلاً على حياة المضغة إلا اعتباراً من الأسبوع الثامن تقريباً للحمل. بدون شك، فإنه في اللحظة التي تستبدل فيها الإفرازات الستيروئيدية ذات المنشأ المشيمي ستيروئيدات الجسم الأصفر التطورية بين الأسبوع الثامن و الأسبوع الثاني عشر، وذلك من أجل الحفاظ على الحمل، تعطي المعالجة الهرمونية وارداً هاماً عندما تحدث الرابطة اللوتيو-مشيمية بصورة معيبة.

- إن البروجسترون هو هرمون الحمل بالتعريف وباميتاز. وهو الوحيد: حيث يمارس تأثيراً مركناً على عضلة الرحم. بسبب الاحتمال المشوه المعروف لبعض المركبات البروجستاتية الصنعية، فإنه يجب تجنب إعطائها أثناء الحمل.
- تستخدم الإستروجينات بشكل أساسي لتأثيراتها الاغتذائية على عضلة الرحم. لا يستطب إعطاء مشتقات الستيبينات Stibènes أثناء الحمل.

تسيطر الاختبارية في مجال المعالجة الهرمونية للحمل، وذلك في غياب المعطيات الوبائية أو الإحصائية. يصف البعض البروجسترون لوحده وبعضهم ينصح بمشاركة الإستروجينات والبروجسترون. ونحن نفضل البروجسترون الطبيعي الحقني المديد (250-500 ملغ أسبوعياً) لوحده. إذا كان من الصعب إثبات فعاليته الحقيقية في كل حالة، فإن عدم ضرره المطلق سواء للأم أو الطفل أمر ثابت.

يتابع تطور الحمل بالإيكوغرافي والمعايرات البلازمية. تفقد المعالجة الهرمونية أهميتها بعد الأسبوع الرابع عشر من الحمل إلا في الحالات التي يبقى فيها التأثير المرخي للعضلات مفيداً.

أخيراً، يبدو الخوف من أن تعطي المعالجة الهرمونية بيضة ملقحة تعطي فيما بعد طفلاً مشوهاً (التي ما كانت لتكون موجودة دون هذه المعالجة) دون أساس.

عندما يتوقف تطور الحمل، يحدث لفظ بقايا المضغة الساقطة تلقائياً. وببساطة في أغلب الحالات. يجب إجراء التجريف بشكل منهجي وهو لا يفيد عندما لا يوجد خطر إنتاني. إن التجريف دائماً هو اعتداءٌ على الرحم، وهو عامل محتمل لصعوبات حملية لاحقة.

يمكن أن يؤدي التوسع العنقي الضروري غالباً لتفريغ الرحم إلى إيذاء لا عكوس لعدد من الألياف العنقية اللازمة للحفاظ على انفتاح عنقي-برزخي في الحمل التالي.

قد يكون التجريف نفسه، الذي يجرى على رحم ضعيف، مسرفاً في التجريف بشكل كبير مما يؤدي إلى حدوث التصاقات رحمية. وهو عامل لقلة الطمث، وبشكل خاص لعدم الخصوبة الثانوية أو الإجهاضات المتكررة.

لا ينبغي إجراء التجريف إلا في الحالات النادرة للنزف المتزايد، أو الاحتباس الطويل للبيضة الملقحة الميتة وبشكل عام بعد المعالجة الهرمونية المديدة للبيضة المشارفة على الموت.

حالة خاصة:

الإجهاضات المبكرة المتكررة:

يعتبر انطراح الحمل ظاهرة اعتيادية، لأنه يقوم على التطور الطبيعي لأكثر من نصف البيوض البشرية. لكل حمل مشخص فرصة تتراوح بين 10 و 15% أن ينتهي بالانطراح.

تبين الدراسات الوبائية أن إذا كان خطر الإجهاض العفوي يتراوح بين 10-15% لدى مرأة لم يحدث معها سابقاً إجهاض، فإنه بمقدار 20-25% لدى اللواتي حدث لديهن إجهاض سابق و30% لدى اللواتي حدث لديهن إجهاضان وأكثر. يزداد هذا الخطر مع لعمر (ولاسيما بعد 35 سنة) وبعد بعض المعالجات كمحرضات الإباضة (الكلوميفين، وبشكل خاص HMG).

فهذا، فإن أغلب المؤلفين لا يعتبرون أنفسهم أمام مشكلة إجهاض متكرر إلا بعد 3 إجهاضات: لا توجد عتبة نتكلم اعتباراً منها عن إجهاضات متكررة، لأن إجهاضاً سابقاً واحداً يزيد الخطر بشكل هام. ونستطيع أن نقدر أنه يوجد خطر غير طبيعي اعتباراً من الإجهاض الثاني.

عندما نقدر أن مريضة تعاني من خطر إجهاض مرتفع بشكل غير طبيعي، فيجب اتباع استقصاء سببي كامل قبل أن يبدأ حمل آخر، وننصح أثناء ذلك بالطرائق الطبيعية المانعة للحمل.

الاستقصاء السببي: يتوجه بشكل رئيسي إلى خمس اتجاهات:

الأسباب الوراثية:

استقصاء جيني عائلي، وبشكل خاص على النمط الصبغيCaryotype لدى الشريكين. بإمكان هذا البحث أن يثبت وجود شذوذ صبغي مهيء للموت المضغي، أو (في حالة الحمل التطوري) يتطلب بزل السائل الأمينوسي.

الأسباب الرحمية:

يستطيع التصوير الرحمي أن يكشف التشوهات الرحمية الخلقية (رحم مضاعف، ثنائي القرينة أو مقطَّع) يجب أن يطرح أمامها الاستطباب الجراحي بشكل متأنٍ و غير مستعجل. كما يستطيع أن يثبت وجود التصاقات ممتدة بدرجات مختلفة، وهي بشكل عام عقابيل لتجريف أجري بسبب الإجهاض العفوي أو الإيقاف الإرادي للحمل، ويسوّغ أيضاً إجراء التنظير الرحمي الجراحي.

الأسباب الهرمونية:

يجرى استقصاء هرموني للطور اللوتيني من أجل البحث عن عدم كفاية لوتينية صرفة أو مترافقة مع شذوذات معالجة أكثر نوعية (فرط الأندروجينية أو فرط البرولاكتين الدم). القصور اللوتيني الصرف تالٍ لشذوذ في الطور الجريبي، ويعالج عادة إما بالبروجسترون أو بحاثات الإباضة.

الأسباب الذكرية:

باستثناء الشذوذات الصبغية، فإن الزوج يمكن أن يكون مسؤولاً عن الإجهاضات المتكررة بسبب نوعية السائل المنوي. يبين مخطط النطاف وجود ندرة ووهن النطاف، مترافق مع تواتر إجهاضات عفوية مرتفع بشكل شاذ. ويبدو أن تشوه النطاف هو المسؤول.

الأسباب المناعية:

يعتقد أنها تفسر العديد من حالات الإجهاضات العفوية المتكررة. تصبح الأسباب الجينية المسيطرة في حوادث الأسابيع الأولى من الحمل أصغرية منذ الأسبوع السابع حيث لا تشكل إلا 15% من الإجهاضات العفوية في القسم الثاني من الحمل. كما أنه هذه الأرقام ليست صالحة إلا في الإجهاضات المعزولة.

من كل اثنين من أنماط الصبغية الشاذة يلاحظ حدوث إجهاضات عفوية ولا يلاحظ. إلا في 30% من الحالات ومن المعروف أن الحمل يشكل حالة مناعية خاصة جداً تتحمل فيها العضوية الأنثوية الطعم المضغي ثم الجنيني على الرغم من أنها حاملة لأضداد والدية. إن العوامل المحددة لهذا التحمل المناعية غير معروفة جيداً وهي موجودة دون شك منذ الانغراس في بطانة الرحم (مكان الانغراس) وفي الأرومة الاغتذائية المضغية. ويعتقد بأن اضطرابات هذه الآليات توقف تطور الحمل، ثم تؤدي إلى طرحه.

يشكل البحث عن أسباب مناعية جزء من استقصاء الإجهاضات العفوية المتكررة، وذلك عن طريق البحث عن أضداد الليبيدات وأضداد البروثرومبين في مخبر كفؤ (anticorps antinoyeux, antiprothrombinse, anticardiolipides.).

وهذه الأضداد الذاتية التي تنتمي إلى عائلة أضداد الفوسفوليبيدات هي عوامل تخثرية مجهرية مشيمية، لذا تضم المعالجة عادة أدوية معدلة للإرقاء (حمض ساليسليك، هيبارين ذو وزن جزيئي ضعيف) مع أدوية مثبطة للمناعة (البريدنيزولون).

يقترح نقل الكريات البيض الوالدية عند عدم كشف الأسباب التي تؤدي إلى الإجهاضات المتكررة العفوية. ولكن التأثير النافع لذلك غير مفسر حتى الآن. لا توجد معايير إدخال خاصة لنمط المعالجة هذا، لا يجرى نقل الكريات البيضاء الوالدية إلا عندما يكون الاستقصاء السببي طبيعياً تماماً، وبشرط فشل المعالجة الواقية التقليدية من نمط البروجسترون على سبيل المثال لدى مريضة عانت من 3 إجهاضات. وهذه المعالجة ليست مستطبة لدى المريضات اللواتي لديهن أضداد ذاتية جائلة من نمط الفوسفوليبيدات.

في جميع الحالات، لا ينبغي أن ننصح باستعادة العلاقات الجنسية المخصبة إلا عند تصحيح الشذوذ، والتحقق من التصحيح (تصوير الرحم بعد الجراحي في التشوهات الرحمية، المعايرات الهرمونية خلال الدورة العلاجية في حال القصور اللوتيني).

قد لا نجد أن أي شذوذ مسؤول (حتى باستقصاء كامل) عن الحوادث الحملية المعيبة. وفي هذه الحالات، يجب أن نراقب عن كثب بداية الحمل القادم، وتطبيق معالجات اختبارية بشكل أساسي، ولو كان الأساس الفيزيوإمراضي الذي تستند إليه غير مؤكد: حمض الفوليك في حال نقصه، معالجة بالصادات الحيوية عند افتراض وجود إنتانات تحت سريرية "بالمفطورات....".

في جميع الحالات يلعب الطبيب دور مزود بالمعلومات والوقاية في مستويين:

1. لا تقر بتشخيص الحمل: في غياب العناصر المؤكدة. ولا يمكن الوصول لهذه الثقة من خلال سوابق المريض "التأخر، العلامات الودية" ولا الفحص السريري البسيط على الأقل في بداية الحمل. من أجل الوصول لتشخيص الحمل مع تفسير مبكر، فإن العنصر الوحيد القابل للنقاش هو إما من رتبة مخبرية (الهرمون المشيمي الذي يكتشف في المخبر

بدون حقن HCG) أو من رتبة نسيجية (البقايا البويضية، وليس الساقطة فقط في الأجزاء المطروحة عفوياً). يعتقد العديد من المريضات، اعتماداً على عناصر غير متماسكة، بأنهن سيعانين من إجهاضات متكررة في حين أنها غير واردة.

2. جمع منتجات التفريغ العفوي عند الإمكان: إن لحظة الإجهاض بحد ذاتها قيمة جداً من أجل جمع معلومات لا يمكن تعويضها، حيث لا يتعلق الأمر بإجهاض أول.

يجب أن نجمع منتجات الإنطراح من أجل إخضاعها للفحوص المتممة التي تسمح في المقام الأول باستقصاء الإجهاضات الكاذبة: خثرات ذات انتظام بدرجة مختلفة، نمط رحمي لعسر الطمث الغشائي.

- يمكن أن يوجه الفحص المجهري إلى سبب محدد، بيضة ملقحة كاملة مع مضغة طبيعية في الشذوذات الرحمية، بيضة غير مضغية (بيضة صرفة) أو مع مضغة صغيرة مشوهة لشذوذات صبغية، ولكن ما يعيق هذا الفحص هو عدم اكتمال والشكل المخرب للبقايا المطروحة.
- يسمح الفحص المجهري أحياناً بالحصول على أدلة تشير إلى السبب الميكروزومي أو الإنتاني للموت المضغي.
- يكمل الفحص الجرثومي والفيروسي للبقايا عند الإمكان بالتشخيص المصلي المتاح حالياً (التوكسوبلازما-الليستيريا، الريكتسيات....).
- يفضل دائماً إجراء الفحص الخلوي-الجيني، ولكنه قد تعترضه صعوبات في الإجراء.

تشكل جميع هذه العناصر جزءاً متكاملاً من استقصاء سببي، يجب إتمامه قبل الحمل التالي. ويجب توحيدها عند الإمكان عندما لا يكون الإجهاض هو الأول لدى امرأة ليس لديها أطفال أحياء بعد، أو عندما تؤثر على امرأة تجاوزت 35 سنة.

حتى لو أصبح بالإمكان خلق المضغة في المختبر، فإن عوامل معرفة نوعية وطبيعية المضغة وأسرار الحمل والانغراس غير متاحة حالياً، وكالعادة فإن كل خطوة تحدث في مجال معرفة عملية الإلقاح البشري ستحل ألغازاً أخرى.

منع الحمل الهرموني

الستيروئيدات التي تعطي من أجل تثبيط وظيفة التناسل، كما هو حال الهرمونات الداخلية المنشأ، تتداخل مع أغلب الوظائف الكبرى للعضوية. ولذلك يجب على الطبيب الذي يصف مانعات الحمل الهرمونية أن يلم بالالتزام بها على المستوى الطبي.

لن نتطرق إلا إلى دراسة المركبات المانعة للحمل والمتوافرة حالياً في الأسواق والمصممة للاستعمال النسائي، تتمثل بشكل أساسي بالمركبات الإسترو-بروجسترونية عن طريق الفم (الحبوب)، ولكننا سوف نتطرق إلى ثلاثة أنماط من مانعات الحمل الهرمونية ذات الاستخدام الأكثر تحديداً والاستطباب الخاص:

- مانعات الحمل الحاوية على البروجسترون progestatif فقط.
- مانعات الحمل المديدة البروجسترونية الحقنية.
- مانعات الحمل بعد-الجماعية "حبات اليوم التالي" نادرة الاستخدام، ولكن من المفيد التعرف عليها.

I. مانعات الحمل الفموية الإسترو- بروجسترونية التقليدية estro-progestatifs (E.P):

مهما كان سبب وصفها، لمنع الحمل أو لسبب "طبي"، فمن الضروري أن نأخذ بعين الاعتبار إعطاء الإسترو-بروجسترونات كمعالجة قوية على المدى الطويل أو القصير.

ولـذلك السـبب، ومـثل أي معالجة قوية، فإن لـ E.P مضادات استطباب وتأثيرات ثانوية محتملة، وكأي معالجة طويلة أو قصيرة الأمد، من المفترض اتخاذ مراقبة طبية منتظمة.

آ. طريقة التأثير:

يقوم أساس التأثير المانع للحمل لـ E.P على تثبيط الإباضة. لا يحدث هذا التأثير مباشرة على المبيض لكن بواسطة الأوامر المهادية: تكبح E.P المحمولة على الطريق الدموي "التلقيم الراجع" إفرازَ موجهات الأقناد النخامية وبشكل خاص تلغي إفراغها قبل الإباضة: أي أن المبيض "منقطع الاتصال"، في حال راحة: وبالتالي لا تحدث الإباضة، ويتوقف الإفراز الغدي الصماوي عملياً.

بالتأكيد يوجد الكثير جداً من المواد القادرة، بجرعات كافية، أن تكبح الإباضة بتثبيط الآليات المركزية لتنظيم موجهات الأقناد. وهذه حالة المهدئات العصبية neuroleptique: حيث تحدث اضطرابات في الدورة. ولكن هذه الاضطرابات محتملة في سياق المعالجة النفسية، ولكنها تصبح غير مقبولة عندما لا يتعلق الأمر إلا بتنظيم النسل. السولبيريد Sulpiride على سبيل المثال قادر على إلغاء ذروة موجهات الأقناد، حتى إنه يلغي الإباضة. ولكنه يؤدي أيضاً إلى فرط برولاكتين الدم مسؤولة عن انقطاع الطمث "مع ثر حليب أحياناً" أو بالعكس نزف رحمي بحسب درجة تثبيط موجهات الأقناد.

لذلك السبب من الضروري استخدام مركبات قادرة ليس فقط على حصر الإباضة، بل تسيطر أيضاً على بطانة الرحم من أجل تجنب اضطرابات الدورة التي يسببها اضطرابات الإباضة. بسبب الشرط الأخير، يوجد مادتان فقط يمكن استعمالهما حالياً: الإستروجينات والبروجسترونات.

لا يمكن استخدام الإستروجينات والبروجسترونات بشكل منفصل، ولكنهما بجرعات كافية يستطيعان بشكل منفرد أن يثبطا إفراز موجهات الأقناد بالتلقيم الراجع. ولكن يحرض الإستروجين عند استخدامه بمفرده نزوفاً طمثية لا يمكن تجنبها، لأن بطانة الرحم تبقى تحت التأثير الإستروجيني المستمر. كما تحرض البروجسترونات انقطاع طمث

بسبب ضمور بطانة الرحم الذي تحدثه على المدى الطويل. وبالتالي يصبح من الضروري استخدام الهرمونات بالتآزر. وذلك ممكن بطريقتين: الطريقة المتعاقبة، والطريقة المتحدة.

يتم إحداث دورات منتظمة ذات 28 يوماً بالطريقة التالية: تعطى مضغوطة E.P يومياً لمدة 21 أو 22 يوماً تبعاً لكل أخصائي مع فاصل توقف 6-7 أيام بين كل صفيحة دواء.

تحصر E.P عن طريق التأثير المركزي الوظيفة المبيضية، ولكن تمارس هذه الهرمونات تأثيرها المحيطي الاعتيادي، وتحرض بشكل واضح درجة معينة من نمو بطانة الرحم، ويتغير نمط هذا التأثير بحسب نوع المضغوطة المستخدمة. تؤدي نهاية سلسلة الحبوب العلاجية إلى توقف الوارد الهرموني وتخضع بطانة الرحم لتنخر نزفي: أي أن الدورات، في الحقيقة دورات كاذبة، ولا تمثل إلا نزف الحرمان الذي يحدث بعد عدة أيام من أخذ المضغوطة الأخيرة. يختلف الفاصل بين تناول المضغوطة الأخيرة وبداية الدورات، ولذلك السبب فإن بداية السلسلة التالية تتحدد بناءً على نهاية السلسلة السابقة، وليس بناء على "الدورات".

يلغي نسيان المضغوطات خلال السلسلة الوارد الهرموني، مما قد يؤدي إلى تنخر نزفي لبطانة الرحم وبالتالي نزف الرحم. قد يؤدي هذا النسيان إلى إزالة التثبيط الذي يمارسه E.P على المهاد ويؤدي "إلى هروب" إباضي مع إمكانية الحمل ما دامت جرعة E.P ضعيفة.

ب. مناخ الإستروبورجسترونات E.P:

يعرف مناخ الإسترو-بروجسترونات عند استخدام صيغ حاوية على 50 ميكروغرام من الإستروجينات فأكثر على مواصفات سريرية بشكل أساسي: حيث يتعلق الأمر "بالجو" العام للدورة الإسترو-بروجسترونية.

يعتبر مناخ الصيغة الإسترو-بروجسترونية على أنه:

- مناخ إستروجيني عندما تحرض تثدياً وقابلية الاستثارة واضطرابات هضمية ودورات غزيرة.
- مناخ بروجستروني عندما تحدث ميلاً للاكتئاب وقلة طمث وتأثيراً بنائياً (زيادة وزن).
- مناخ مختلط عندما لا تحرض أي رد فعل.

من الصعب تحديد مفهوم المناخ بعد ظهور الإسترو-بروجسترونات ذات الجرعة الضعيفة. إذا كانت المعايير السريرية للمناخ هي نفسها، فإنها تبدو الآن أنها تعتمد على المركب المكون الإسترو-بروجستروني أقل من اعتمادها على المريضة الخاضعة للمعالجة. أدى تخفيض الجرعة الإستروجينية والبروجسترونية إلى جعل تغيرات الإتاحة الحيوية للإيثنيل إستراديول والبروجسترونات الصنعية المختلفة أكثر حساسية بحسب المريضة. وكذلك تغيرات الاستقلاب الكبدي الخاص بكل امرأة. كما يعتقد بأن هذه الصيغ تؤدي إلى استمرار فعالية مبيضية قاعدية دنيا إستروجينية و/أو أندروجينية لدى بعض المريضات، وهي قادرة على أن تحدث تأثيرات ثانوية لا ترتبط مباشرة مع الوارد الإسترو-بروجستروني نفسه. وبالتالي فإن نفس الصيغة الإسترو-بروجسترونية ضعيفة الجرعة يمكن أن تحدث مناخاً إستروجينياً أو بروجسترونياً أو مختلطاً بحسب المريضة المعتبرة نفسها.

ولذلك لا نندهش بسبب اقتراح تصانيف عديدة:

- بعض المؤلفين مهتمون بالنسبة الوزنية الإسترو-بروجسترونية للصيغة.
- بالنسبة للآخرين، فإن أي مركب يحوي جرعة ضعيفة من progestatif يجب أن يعتبر لمناخ إستروجيني مسيطر، حيث يعتقد أنه يحدث فعالية إستروجينية مفرطة في مستوى المستقبلات.

في الحقيقة، يبدو أن قياس TeBG يشكل شاهداً موضوعياً للتأثير الهرموني العام للمستحضر. يزداد الاصطناع الكبدي لهذا البروتين الناقل بتأثير الإستروجينات

وينخفض بتأثير الأندروجينات. ويعتبر الارتفاع والانخفاض انعكاساً لنواتج المركبات الهرمونية المختلفة في الصيغة الإسترو-بروجسترونية.

ج. الطريقتان:

يمكن تحقيق العديد من الأنواع المشاركات الإسترو-بروجسترونية. ولكن تستخدم طريقتان عملياً:

1. طريقة التعاقب:

لا يوجد إلا مستحضران من هذا النوع يستخدمان في منع الحمل. تعطى E.P بشكل متعاقب: لا تحوي المضغوطة الأولى سوى الإستروجين، وتحوي الحبات الأخرى بروجسترون مع إستروجين. وبالتالي يتم التثبيط الإباضي بالإستروجين لوحده: في مستوى بطانة الرحم حيث يقترب تعاقب التحريض الإستروجيني ثم الإسترو-بروجستروني من التحريض الذي يحدث خلال دورة طمثية طبيعية.

أ. الفوائد:

تشابه طريقة التعاقب الظواهر الفيزيولوجية الهرمونية، وخاصة في مستوى بطانة الرحم حيث تكاثر المخاطية ثم التشرب الإسترو-بروجستروني (على الرغم من أن تأثير البروجسترونات الصنعية مختلف جداً عن البروجسترون داخلي المنشأ) وأخيراً يذكر انسلاخ بطانة الرحم بالظواهر التي تحرضها الإفرازات المبيضية خلال دورة طمثية فيزيولوجية.

ب. المساوئ:

إنها من رتبتين:

- على مستوى تثبيط الإباضة الذي يقوم على الإستروجينات لوحدها خلال جزء من "الدورة" مما يتطلب جرعات هامة من هذا الهرمون، 50 ميكرو غرام من الإيثنيل إستراديول E.Eعلى الأقل حتى 100 ميكرو غرام من EE عندما يقوم تثبيط الإباضة

على الإستروجين لوحده لفترة تزيد عن 7 أيام. وهذا مهم عند اعطاء مسؤولية EE في التأثيرات الجانبية لـ E.P.

- بسبب هذا التعاقب الفيزيولوجي، لا يمكن أن نكون آمنين من حالة الهروب الإباضي: خلال التحريض الإستروجيني الصرف، يشكل الآح العنقي وسطاً ممتازاً لحياة النطاف. تشكل بطانة الرحم، التي يكون تطورها قريباً من الحوادث الفيزيولوجية، أرضية مفضلة لتعشيش محتمل.

عند نسيان أحد المضغوطات وبالتالي بروز خطر الهروب المبيضي، فإن طريقة التعاقب تعيبها نسبة 2-3% فشل في منع الحمل. ولكن عاقبة النسيان أسهل بكثير مما قد يحصل في الطريقة المتحدة، حيث إن نسيان الحبة ليومين متتالين يخلق خطر حمل حقيقي. ويعتقد بأن الحماية التي تؤمنها الطريقة المتعاقبة ليست مطلقة اعتباراً من الدورة الأولى ولذلك ينصح البعض بالوسائط الإضافية المانعة للحمل خلال الدورة الأولى.

بسبب إعطاء الإستروجينات أحياناً خلال جزء من الدورة، فإن E.P التعاقبية هي ذات مناخ إستروجيني حقيقي وهي الوحيدة.

يتجه الاهتمام حالياً إلى الخطر المتزايد لسرطان بطانة الرحم بعد الاستخدام المطول لـ E.P التعاقبية. بجرعتها الأصغرية، فإن استخدام E.P التعاقبية ذات الجرعة القوية، في منع الحمل على المدى الطويل غير مبرر إلا في الحالات الخاصة. لهذه المركبات تأثيرات علاجية مهمة جداً.

الطريقة المتحدة:

هي الأكثر شهرة: تحوي جميع المضغوطات على الإستروجين والبروجسترون الصنعي. يتحقق كبح الإباضة بواسطة التلقيم الراجع الذي يمارسه بشكل متآزر كلا الهرمونين على البنى المهادية - النخامية. في مستوى بطانة الرحم. تُحدث الإستروجينات درجة معينة من التكاثر الذي يتحكم به الوجود المزامن للبروجسترونات.

أ. الفوائد:

من رتبتين:

- بما أن الإستروجينات والبروجسترونات تؤثر بالتآزر من أجل تثبيط الإباضة، فمن الضروري تخفيض الجرعات الضرورية من الهرمونين وتحضير E.P ضعيفة الجرعة.

- إلى جانب التأثير المانع للحمل، وبشكل أساسي تثبيط الإباضة، فلهذه الطريقة فوائد أخرى من ناحية الموثوقية: بسبب الوجود الدائم للبروجسترونات، فإن الآح العنقي دائماً ذو نوعية سيئة فيصبح اختراق النطاف له سيئاً. وتمثل بطانة الرحم الخاضعة لتحريض E.P الدائم (بواسطة مركبات تأثيرها النوعي بعيد عن تأثير الهرمونات داخلية المنشأ، وخاصة فيما يتعلق بالبروجسترونات) أرضية سيئة دائماً للتعشيش المحتمل.

عند نسيان أخذ المضغوطات، وبالتالي ارتفاع خطر الهروب البويضي، فإن لفاصل الثقة هذا أهمية كبيرة، وذلك بسبب الفعالية المطلقة للطريقة المتحدة الذي تزيد على فعالية طريقة التعاقب. وأخيراً، يبدو أنه لا بد من نسيان أخذ الحبة لعدة أيام حتى يبرز خطر الحمل. إن هامش الأمان هذا ينخفض شيئاً فشيئاً مع ظهور حبيبات E.P **ضعيفة الجرعة.** ومن جهة أخرى عند إيقاف المعالجة المستمرة، الحماية مؤقتة لمدة 5-7 أيام.

يبدأ التأثير المانع للحمل للطريقة المتحدة ابتداء من الدورة الأولى، وقيمة الفشل تكاد تنعدم عندما يكون أخذ المضغوطات منتظماً.

ب. المساوئ:

أن هذا التحريض الإسترو-بروجستروني المستمر لبطانة الرحم بعيد عن الوضع الفيزيولوجي. وقد سجلت باستعمال الطريقة المتحدة أكثر الحوادث "الطمثية": التنقيط Spotting أو النزوف المبكرة والمتأخرة الرحمية أو، على العكس، انقطاع الطمث حول-العلاجي.

بحسب المعايرة والقوة البيولوجية للبروجسترونات الصنعية مقارنة بالإستروجينات، فإن E.p تتمتع إما بمناخ مختلط أو مناخ بروجستروني.

د. ما الاحتياطات الواجب اتخاذها:

يجب التعرف على النساء اللواتي لديهن خطر يزيد على الأخريات في حدوث الأعراض الثانوية عند أخذ E.P. يتم هذا البحث في 3 مستويات متتالية: السوابق، والفحوص السريرية، والفحوص المخبرية.

في حالات نادرة، يصبح التكلم عن مضادات الاستطباب صعباً: يجب موازنة الخطر الدوائي مع أسباب وضرورة منع الحمل، ولذلك السبب سنحاول تجزئة مفهوم مضادات الاستطباب مميزين بين البنود التالية:

- مضادات الاستطباب المطلقة القطعية: حيث يؤثر أخذ E.P على الإنذار الحيوي. لذلك لا تعطى مطلقاً.
- مضادات الاستطباب الأساسية: هي الحالات الأكثر شيوعاً، والتي يتضمن فيها أخذ E.P خطراً غير عادي في حدوث إمراضية محددة، ولا يمكن عكسها، ولكنها لا تؤثر على الإنذار الحيوي. يجب مناقشة مضادات الاستطباب لكل حالة. يجب التفكير بطريقة أخرى مانعة للحمل عند الإمكان.
- مضادات الاستطباب النسبية: لا يتعلق الأمر بمضادات استطباب خاصة، على الرغم من أنه يفضل في هذه الحالة استخدام طرائق أخرى مانعة للحمل. يجب أن يتم وصف E.P بحذر، وأن يترافق بمراقبة مشددة، حتى في حال وجود إمراضية محددة، فبعض المشكلات تحل مسبقاً.

1. السوابق:

يجب أن يكون سؤال المريضة كاملاً، ويركز على تحديد التاريخ الطمثي والماضي النسائي-الولادي، ولكن يجب أن يبحث عن السوابق المحددة الشخصية أو العائلية التي قد تشكل مضاد استطباب لوصف E.P.

1. السوابق القلبية الوعائية:

- **مضادات الاستطباب المطلقة:** السوابق الوعائية الدماغية الشخصية (التي قد تكون عائلية) تمثل مع فرط شحوم الدم ظرفاً مؤهباً لحدوث الصمات في الشرايين الدماغية التي تؤدي إلى الموت أو عاهة شديدة، اعتباراً من الدورة العلاجية الأولى. تشكل مثل هذه السوابق مضاد استطباب قطعياً لاستخدام E.P من أجل تجنب الحوادث النادرة وغير المقبولة في نطاق الولادة.

مضادات الاستطباب الرئيسية:

- السوابق الصمية الخثرية الشخصية: تنتج الصمة الوريدية للأطراف السفلية، وهي المصدر المحتمل للصمة الرئوية، عن استخدام E.P. من الحكمة أن تتجنب النساء اللواتي يبدين ميلاً عفوياً لهذا النمط من الحوادث استخدام E.P.
- تشكل سوابق الخثرة التاجية أيضاً مضاد استطباب رئيسياً لكنها نادرة لدى النساء صغيرات العمر.
- فرط توتر شرياني معروف، يعتقد أن E.P تفاقم التوتر الموجود سابقاً **وتسهل تطوره.** كما أن E.P لا تعطى للنساء اللواتي يعانين من فرط توتر اشتدادي، لأن النكس شائع الحدوث.
- وجود آفة قلبية: بسبب الخطر المضاعف الذي تتضمنه (احتباس مائي — اشتداد الخطر الصمي- الخثري). يجب تجنب E.P ما أمكن لدى النساء الحاملات لإصابة قلبية صمامية أو قصور قلبي.

- **مضادات الاستطباب النسبية:** يجب أن تدعو السوابق العائلية لفرط التوتر إلى مراقبة التوتر الشرياني عن كثب عندما لا يمكن تجنب إعطاء E.P.

2. السوابق الكبدية:

1) مضادات الاستطباب المطلقة:

- سوابق اليرقان الركودي الصفراوي حتى الحكة خلال الحمل، حيث يصيب اليرقان الحادث بتأثير E.P امرأة من كل 3 نساء لديهن مثل هذه السوابق.

- القصور الكبدي، وكذلك التناذرات الأكثر ندرة: تشمع الكبد الصفراوي البدئي، والشذوذات الخلقية للوظائف الإفرازية الكبدية.

2) مضاد الاستطباب النسبي:

لا يعتبر التهاب الكبد الفيروسي في السوابق إلا مضاد استطباب نسبياً، بشرط التحقق من الاختبارات الكبدية، عندما تصبح الاختبارات طبيعية، ينتفي وجود اليرقان تحت E.P لدى النساء اللواتي أصبن بالتهاب كبد فيروسي، وكذلك لدى النساء دون سوابق. بالمقابل، تشكل العقابيل الكبدية مضاد استطباب رئيسياً.

3. السوابق السكرية:

تشكل اضطرابات الاستقلاب الغلوكوزي مضاد استطباب رئيسياً لاستخدام E.P. تؤدي هذه المركبات إلى اضطراب هذا الاستقلاب عن طريق جزيئتها الإستروجينية بآليات معقدة. ولكن مضاد الاستطباب هذا ليس قطعياً.

- يؤدي أخذ E.P لدى امرأة سكرية أحياناً إلى زيادة الحاجة إلى الإنسولين حيث يجب اتباع مراقبة صارمة، ولاسيما في بداية تناول E.P. تؤدي هذه المركبات إلى زيادة ميل السكريين العفوي إلى الحوادث الخثرية.

- إن الخطر النظري لدى امرأة مهيئة سلفاً (أرضية قبل سكرية أو حول سكرية) هو استهلاك الإفراز البنكرياسي من الإنسولين (بسبب فرط إنسولين الدم الارتكاسي لأخذ E.P، مما يؤدي إلى السمنة أحياناً) واكتشاف السكري الكامن.

على الرغم من عدم تأكيد نشر ما يثبت حدوث سكري لدى نساء مهيئات سلفاً بسبب أخذ E.P ، فمن الحكمة تجنب تناول E.P لدى النساء ذات السوابق الموجهة (أرضية سكرية عائلية، فرط سكر الدم، طفل سمان عند الولادة، ..... الخ).

4. السوابق العصبية-النفسية:

مضادات الاستطباب الأساسية: يشتد الصرع بسبب تناول الإستروجينات، إلا في أشكال معينة يمكن أن تستفيد من أخذ E.P. عندما يكون تناول E.P لا بد منه، يجب طلب رأي الإخصائي واستعمال المركبات طبيعية الجرعة.

تشكل الشقيقة الحقيقية عامل خطر متزايد للتناذرات العصبية عند استعمال E.P. يجب أن لا تستخدم المصابات بالشقيقة اللواتي يبدو التناذر الألمي لديهن ذا خاصية معتمدة على الهرمونات (النكس الدوري خاصة) مستحضرات E.P. بالرغم من أن E.P تحسن بعض التناذرات الشقيقية، فإن الحكمة تقتضي، وبسبب الكثير من الأمور المجهولة في هذا المجال، إيقاف أخذ E.P عندما تظهر الشقيقة الحقيقية باستعمال هذا النوع من مانع الحمل.

- **مضادات الاستطباب النسبية:** يمكن أن تتغير الإصابات النفسية (اعتباراً من التناذر الاكتئابي حتى الحالة الذهانية) باستعمال E.P إما نحو التحسن أو السوء، سواء عن طريق التأثيرات الحركية الدوائية أو الآلية المجهولة. من الصعب توقع تطور الإصابة النفسية عند استخدام E.P. ولذلك من الضروري الاتصال بشكل منهجي مع الطبيب النفسي الذي يتابع المريض بشكل منتظم، الذي يجب أن يراقب بشدة. وأخيراً يستحسن في بعض الحالات عدم وصف E.P ، لأنه يتوقع أن أخذ المضغوطات لن يكون منتظماً.

5. السوابق النسائية الولادية:

بما أن الامتصاص المطول لـ E.P يشكل حالة اشتدادية-كاذبة)، فإن أغلب الأمراض الاشتدادية التي عانت منها المريضة سابقاً يمكن أن تظهر بتأثير E.P. ولذلك السبب تشكل مثل هذه السوابق مضادات استطباب رئيسية.

يشكل عدم انتظام الدورة مضاد استطباب نسبياً لاستخدام E.P لأنه يبدو أنها تهيئ لحدوث اضطرابات الدورة بعد توقف المعالجة. في حالة قلة الطمث الشديد وانقطاع الطمث، يجب إجراء استقصاء قبل إعطاء E.P، يجب أن يستبعد الغدوم النخامي لتجنب خطر الحوادث التطورية تحت تأثير هذه المركبات.

6. التأثيرات المتنوعة:

من الضروري عملياً إعادة النظر في الإمراضية. ونحدد:

- **مضادات الاستطباب المطلقة:** البورفيرية الحادة، والخثرة الشبكية، وجميع التنشؤات التطورية.

- **مضادات الاستطباب الأساسية:** الداء الكولاجيني، السل الرئوي التطوري. وهنا يجب أن نشير أن E.P تخسر جزءً كبيراً من فعاليتها المانعة للحمل لدى النساء اللواتي يعالجن بمضادات السل من زمرة الريفامبيسين. من الثابت أن هذه الأدوية تؤدي إلى اضطراب الاستقلاب الكبدي لـ E.P وتسرع إزالة تفعيلها.

- **مضادات الاستطباب النسبية:** الكلف، جدري الأطراف السفلية، السمنة الشديدة، إصابات الثدي. بما أن E.P قادرة على تعديل جميع الوظائف الكبرى للعضوية بشكل مباشر أو غير مباشر، فمن الضروري أن نقدر بشكل مسبق، أحياناً بعد الاستعانة بأخصائي، الانعكاسات المحتملة على الآفات أو الإصابات التي تحملها الأنثى (المخطط 12).

2. الفحص السريري:

يجب أن تخضع كل مرشحة لاستخدام E.P إلى فحص سريري كامل يتضمن بشكل رئيسي، علاوة على قياس الوزن والتوتر الشرياني، فحصاً متأنياً للثدي والجهاز التناسلي: فحص عنق الرحم، لطاخة عنقية للاستقصاء المنهجي والجس الحوضي. وإن الموجودات هي التي تحدد إمكانية إعطاء E.P:

	مضادات الاستطباب المطلقة contre-indications absolues	مضادات الاستطباب الأساسية contre-indications de principe	مضادات الاستطباب النسبية contre-indications relatives
السوابق العائلية **antécédents familiaux**	–	–	– hypertension artérielle. – accidents vasculaires cérébraux. – diabète.
السوابق الشخصية **antécédents personnels**	– accidents vasculaires cérébraux. – accidents vasculaires oculaires. – ictère cholostatique. – prurit ou ictere gravidiques.	– accidents thrombo-emboliques. – thrombose coronarienne. – maladies gravidiques.	– hépatite virale. – épisode psychiatrique caractérisé. – chloasma.
الإصابات الحالية **affections actuelles**	– porphyrie aiguë – néoplasie en évolution, extra-génitale, mammaire ou génitale.	– cardiopathies. – hypertension artérielle – diabète. – terrain paradiabétique. – collagénoses. – épilepsie.	– migraines vraies. – affections psychiatriques. – obésité importante. – varices importante des membres inférieurs
الفحص السريري **examen clinique**	– nodule mammaire (avant preuve de sa bénignité).	– exorcervicite.	– fibromes.
الفحوص المتممة **examens paracliniques**	– baisse de l'antithrombine III. – hyperplaquettose. – hyperlipidémie. – frottis cervical de classe III	– anomalie glucidique.	

المخطط 12 : مضادات الاستطباب لاستخدام مركبات EP

- **مضادات استطبابات مطلقة:** كل عقدة ثديية لم تثبت سلامتها بشكل قطعي، وكل تنشؤ تناسلي، وأيضاً جميع اللطاخات من النمط III التي يجب أن تدعو للبحث عن تنشؤات العنق.

- **مضادات الاستطباب الأساسية:** التهابات عنق الرحم الهامة، يجب معالجتها منذ البداية، حيث يعتقد أن E.P (كما الحمل) تؤدي إلى مظاهر شاذة في هذا المستوى، مما قد يطرح مشكلات صعبة أثناء التشخيص التفريقي.

- **مضادات الاستطباب النسبية:** الليفومات الرحمية القابلة للكشف سريرياً، التنخر، زيادة الحجم أو نقصانه، وإن اكتشافه السريري ليس عائقاً قطعياً لاستخدام E.P بشرط المراقبة الصارمة أو استخدام مركبات ذات مناخ لا إستروجيني.

3. الفحوص البيولوجية المخبرية:

باستثناء اللطافات العنقية المنهجية في الاستقصاء والمراقبات المخبرية في حال السوابق المحددة أو الإصابات التي تتطور، فإنه لا يوجد فحص سريري يجب إجراؤه بمفرده مسبقاً قبل استخدام E.P: معايرة الليبيدات والكولسترول وثلاثيات الغليسيريد الدموية. هي الطريقة الوحيدة لاستقصاء فرط شحوم الدم ذات الخاصة المهيئة لحوادث E.P الاشتدادية.

تعتبر معرفة عودة ظهور أجزاء الكولسترول المختلفة HDL, LDL أهم من معرفة قيمة الكولسترول الكلي نفسه.

كما يجب الاستفادة من قيمة سكر الدم بعد الوجبة لدى مريضة لديها سوابق سكرية عائلية. من بين العناصر العديدة للتخثر، فإن معايرة الأنتي ثرومبين III هي الوحيدة الضرورية، يشكل انخفاضها عامل خطر معيناً. يمكن استقصاء نقص محتمل محرض ابتداء من الشهر الثالث لامتصاص E.P، ولذلك السبب فإن معايرتها مباشرة بعد إعطاء E.P ليست ضرورية.

هـ. المراقبة:

عتباراً من اللحظة التي تكون فيها المعالجة بدأت، يجب إجراء مراقبة منتظمة للمريضة. في حال غياب الحوادث العارضة يجب أن تتم المراقبة بالشكل الآتي:

1. زيارة أولى للمراقبة: غير مفيدة قبل نهاية الدورة العلاجية الثالثة. في الحقيقة، إن غلب المساوئ، أعظمية خلال الدورات الأولى، وتخف تدريجياً بعد ذلك في أغلب الحالات. عندما لا تكون الأعراض شديدة جداً، فإننا نستطيع عملياً في نهاية الدورة الثالثة أن نفرق بين اضطرابات التكيف لـ E.P التي تنخفض في نهاية الدورات والاضطرابات التي تستمر أو تشتد وتتطلب تغييراً للمركب.

علاوة على الاستجواب الدقيق الذي يقدر تحمل المنتج، يجب أن تتضمن الزيارة الأولى فحصاً سريرياً متأنياً يتضمن بشكل خاص فحص الأثداء، ومظهر عنق الرحم، وحجم الرحم، وأخذ الضغط الشرياني ومراقبة الوزن.

2. زيارات كل 6 أشهر: لمراقبة نفس العناصر، وفي نهاية زيارتين نجري:

3. زيارة سنوية: نجري بها مراقبة نظير سريرية أو أكثر:

- لطاخة عنقية للاستقصاء.
- سكر الدم على الريق.
- الكولسترول المجزأ والليبيدات وثلاثيات الغليسيريد الدموية (المخطط 13).

	الاستجواب	سريرياً	الفحوص المتممة
	interrogatoire	clinique	examens paracliniques
قبل الوصف	antécédents familiaux antécédents personnels affection en évolution	examen général examen gynéco-mammaire T.A.	— frottis cervical. — glycémie à jeun. — lipides, H.D.L.-cholestérol et triglycérides sanguins. — antithrombine III; numération plaquettaire.
الشهر الثالث	intolérances	examen gynéco-mammaire T.A.	— glycémie à jeun. — lipides, H.D.L.-cholestérol et triglycérides sanguins. — antithrombine III.
كل 6 شهور	intolérances	examen gynéco-mammaire T.A.	—
كل 12 شهور	intolérances	examen gynéco-mammaire T.A.	— frottis cervical. — glycémie à jeun. — lipides, H.D.L.-cholestérol et triglycérides sanguins.

المخطط 13 : عوامل الاستقصاء والمراقبة الفعالة للمريضة الموضوعة تحت المعالجة الاستروبروجسترونية

التأثيرات الثانوية:

يؤدي الامتصاص المنتظم لمواد E.P بقيم كافية لتثبيط الإباضة إلى تشرب هرموني عضوية، مشابه بشكل كبير، وبنفس النسب، للتشرب المرافق للحمل. ولذلك السبب فإن الحالتين تعرفان أعراض مشتركة معينة. لا يعاني الكثير من النساء من أي تظاهرات مزعجة باستخدام E.P. وبالمقابل، يظهر لدى البعض الآخر وبشكل غير متوقع بعض ظواهر التي تؤدي إلى إيقاف E.P. ترتبط هذه الظواهر بأخذ هذه المركبات والأرضية لأصلية البنيوية والنفسية لكل امرأة.

نستطيع أن نصنف هذه التظاهرات ضمن 3 عناوين، بحسب شدتها المتزايدة: المساوئ الشائعة ولكنها في أكثر الأحيان عابرة، الحوادث الأشد التي تتراجع دائماً بعد توقف المعالجة، الحوادث التي تعتبر حقيقة كوارث وهي نادرة لدى النساء اللواتي تم اختيارهن ومراقبتهن.

أ. المساوئ:

يتعلق الأمر بالنسبة لأغلب النساء، بأعراض مشابهة، لأعراض بداية الحمل التي ينخفض تواترها، الذي يقدر بـ 10-40% خلال الدورة الأولى و تنخفض سريعاً خلال الدورة الثانية 5-10% ولذلك السبب لا يمكن تقدير تحمل E.P إلا بعد الدورة الثالثة تقريباً.

يجب الإشارة إلى أهمية العوامل النفسية في هذه الأعراض. وهي يزداد تواترها كلما كانت جرعة المركب أعلى، و زيادة تحذير المريضة من هذه التأثيرات الثانوية. كثير من هذه التظاهرات تعبير عن الوعي المزدوج تجاه الحمل.

1. الاضطرابات الهضمية:

هي بشكل أساسي الغثيان المترافق أو غير المترافق مع إقياء، والذي يكون بنسبة 10-20% خلال الدورة الأولى، ثم تهبط بعد ذلك إلى 1-6%. ومن أجل تخفيض حدوثه ننصح بأخذ المضغوطات خلال الوجبة أو مساءً، ونعطي معها في حالة الحاجة مضاد إقياء.

تعزى الاضطرابات الهضمية بشكل أساسي للمركب الإستروجيني في E.P. ولذلك السبب نستخدم مركبات أخرى ذات جرعة إستروجينية أقل.

2. التوتر والآلام الثديية (التثدي):

مشابه لما يحدث في التناذر قبل الطمث، وتشاهد في 1-5% من الحالات خلال الدورة الأولى وتنخفض بعد ذلك. يجب أن يدعو استمرار الآلام الثديية عند استخدام E.P إلى تغيير المركب بسرعة.

3. التغيرات الوزنية:

تلاحظ زيادة وزن بمقدار 2-3 كيلوغرام، وبخاصة مع المركبات ذات الجرعة العالية. توجد آليات متعددة: اضطرابات الشهية بالآلية نفسية المنشأ، الاضطرابات الاستقلابية بسبب فرط إنسولين الدم الارتكاسي لتناول الإستروجينات، القوة البنائية الخاصة لبعض البروجسترونات الصنعية والقريبة من التستوستيرون، أو الاحتباس المائي الشاردي المبكر المرتبط بالإستروجينات. وتبعاً للآلية المسؤولة. نغير المركب وبشكل خاص وفق الفرضيتين الأخيرتين.

بالمقابل، عند زيادة الوزن 4-5 كلغ نجري منهجياً اختبار فرط سكر دموي محرَّض للبحث عن الأرضية السكرية.

4. الصداع :

يمكن أن تحدث آلام رأس حتى نسبة 12% من الحالات خلال الدورات الأولى لتنخفض إلى 5% بعد ذلك. تحسن E.P في حالات أخرى، وبشكل معاكس، آلام الرأس الموجودة سابقاً. بالمقابل، يجب أن يدعو ظهور الشقيقة الحقيقية لإيقاف إعطاء E.P.

5. الاضطرابات النسائية:

النزوف حول- العلاجية: يمكن أن يحدث نزف نقطي Spotting خلال الدورات الأولى حتى 20% من الحالات، لينخفض بعد ذلك إلى 6% تقريباً. لا يتطلب هذا النزف، الذي

لا يشكل بنفسه أي خطر، أي معالجة، ويدل على تشرب إسترو-بروجستروني سيئ لبطانة الرحم ويرتبط أيضاً بالمركب المستخدم بشكل كبيراً أكثر من كونه عاملاً شخصياً لاستقبالية بطانة الرحم. نستطيع أن نجرب في البداية مكافحة هذا النزف، بواسطة واقٍ وعائي. وعند استمراره خلال الدورات التالية، يجب أن نجرب مركباً آخر.

نادراً ما يتحول النزف إلى نزف رحمي حقيقي مبكر، حيث يجب أن نضاعف الجرعة اليومية من E.P مرتين أو 3 مرات، حتى التاريخ المتوقع لنهاية الدورة التي يدور السؤال عنها. ويجب في الدورة التالية التحول إلى مركب آخر ذي جرعة بروجسترونية أعلى.

تبدلات غزارة ومدة نزف الحرمان: لا تعتمد "الدورات" عند استعمال E.P إلا على تأثير الهرمونات المعطاة على مخاطية رحم هذه المريضة بعينها. إذا أصبحت هذه الدورات فقيرة جداً، يجب أن نجرب مركباً ذا مناخ أكثر إستروجينية. وبالعكس نستعمل مركباً ذا مناخ بروجستروني ليخفف الدورات الغزيرة جداً.

- ثر المخاط: يمكن أن يؤدي المركب ذو المناخ الإستروجيني إلى إفراز الآح العنقي الذي قد تصبح غزارته أمراً مزعجاً. نغير إلى E.P ذي مناخ مختلط أو بروجستروني.

من أجل الإشارة مرة أخرى إلى أهمية العوامل النفسية في أغلب هذه التأثيرات الثانوية، يؤدي أخذ الدواء الكاذب إلى نسبة مساوئ مئوية مشابهة لتلك الملاحظة تحت E.P الحقيقية.

ب. الطوارئ:

تظهر هذه الحوادث، لدى النساء المختارات والمراقبات، بشكل غير متوقع عملياً وتنتج عن تأثير E.P على أرضية مهيأة سلفاً. ولكنها تكون متوقعة عند وجود مضاد استطباب نسبي أو رئيسي. تشترك هذه الحوادث بـ 3 مميزات:

- تظهر عادة بشكل تدريجي.
- يمكن أن تتطلب إيقاف E.P، التي قد تغدو غير مستطبة.
- عكوسة بإيقاف العلاج البسيط.

1. فرط التوتر الشرياني:

يمكن أن تحرض E.P فرط توتر شرياني في الأشهر الأولى للمعالجة، وهو سيئ التحمل على المستوى الوظيفي. يحدث ارتفاع التوتر بتواسط جهاز الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون (يزيد E.P الاصطناع الكبدي لمولد الأنجيوتنسين) ولكنه يمكن أن يضر بالإصابة الكلوية الكامنة.

لذلك السبب يجب أخذ التوتر الشرياني بشكل منهجي خلال المراقبة، ويجب أن يدعو أي ارتفاع إلى إيقاف المعالجة مؤقتاً، يعود التوتر إلى الأرقام السابقة، ولكن يؤدي عودة أخذ E.P إلى عودة النكس.

2. اليرقان:

حدوثه نادر، ويحدث عادة منذ الدورات الأولى للمعالجة. تسبقه حكة ويكتسب الخواص الاعتيادية لليرقان الصفراوي الركودي. ولكل مركب في E.P جزء من المسؤولية: الإستروجينات، عن طريق تخفيضها لإطراح بعض المواد التي تؤدي إلى تكوينها في مستوى الخلية الكبدية، والبروجسترونات الصنعية بسبب السمية الكبدية. ويشارك في ذلك بعض العوامل الفردية. هذه اليرقانات أكثر شيوعاً لدى بعض الأعراق، كاليرقانات الاشتدادية.

يحدث التطور بالاتجاه المفضل عند الإيقاف البسيط للمعالجة. تؤدي عودة تناول E.P إلى النكس، ولكن ذلك ليس منهجياً.

الأورام الكبدية نادرة لكنها تسوّغ الجس المنهجي للمراق الأيمن خلال الفحص السريري.

3. الحوادث الجلدية:

من الممكن مشاهدة عدة أنواع من الإرتكاسات:

العد Acné: عابر وناتج عن الارتكاس لـ E.P. ويظهر خلال الدورات الأولى للمعالجة. ولكن الأمر الأكثر شيوعاً هو مشاهدة تحسن في العد الموجود سابقاً والذي يشكل E.P

علاجاً له، بشرط استخدام مركب ذي مناخ إستروجيني أو يحتوي بعض P.S ومنها سيتات السبيروتيرون.

فرط نمو الشعر hypertrichose: نادر حالياً، كان مرتبطاً بفرط حساسية فردية لـ E.P الحاوية على بروجسترون صنعي مشتق من النور تستوسترون. وكان يلاحظ بشكل خاص مع المركبات الحاوية على جرعة عالية من البروجسترون وقد اختفى تدريجياً من دستورنا الدوائي. تتراجع هذه الظاهرة ببطء بعد توقف المعالجة. والشيء نفسه بالنسبة لتساقط الشعر، نادر الحدوث.

الكلف chloasma: فرط تصبغ يشكل قناع الحمل، وهو مقلق بسبب الضرر الجمالي الذي يحدثه.

يرتبط بحساسية فردية للبروجسترون، يظهر بشكل خاص خلال استخدام المركبات عالية الجرعة، ويمكن أن يبدأ أو يشتد بالتعرض للشمس. نجد سوابق الكلف أثناء الحمل في كل 4 حالات من أصل 5.

بالرغم من إيقاف المعالجة، فإن تراجع فرط التصبغ بطيء بشكل يدعو لفقدان الأمل، ونستطيع أن نسرع هذا التراجع بالتطبيق الموضعي لـ méquinol واستخدام الواقيات الشمسية.

4. الحوادث العصبية النفسية:

يمكن أن تظهر اضطرابات السلوك باستخدام E.P والمحرضة عادة بازدواجية الوعي العميقة تجاه موانع الحمل، بوجود أرضية خاصة.

يمكن أن نحاول تغيير المركب، لمواجهة هذه الأعراض التي تذكر بالأعراض المشاهدة خلال التناذر السابق للطمث: تدعو الأعراض التي يسيطر عليها الاستثارة والعصبية لتفضيل المركبات ذات المناخ البروجستروني. وبالعكس، يجب في المظاهر الاكتئابية أن نجرب مركب ذا مناخ أكثر إستروجينية. يعطي وصف الفيتامين B6 نتائج جيدة أحياناً.

يمكن أن يتغير الشبق بتأثير E.P. وإن زيادته أندر من نقصانه بعد زوال الخوف من الحمل: يفيد مانع الحمل غالباً في كشف عدم التكيف الجنسي أو أزمة كامنة بين الشريكين.

من المعروف دور البروجسترونات المثبط للشبق، ولذلك السبب نستطيع أن نحاول في هذه الحالات مركباً ذا مناخ أكثر إستروجينية.

5. الحوادث النسائية:

يمكن أن تحدث النزوف الطمثية بشكل متأخر بعد عدة دورات علاجية. وهي مختلفة عن النزوف المبكرة خلال الدورات الأولى التي تدل على تشرب إسترو-بروجستروني سيئ لبطانة الرحم.

تشير هذه النزوف المتأخرة في أغلب الأحيان إلى ضمور بطانة الرحم. ولذلك السبب تلاحظ هذه النزوف بشكل خاص مع المركبات ذات المناخ البروجستروني. معالجتها المباشرة هي نفسها: مضاعفة الجرعة اليومية لـ E.P حتى التاريخ المتوقع لنهاية الدورات. ولكن يفضل اعتباراً من الدورة التالية التحول الى مركب ذي مناخ إستروجيني يعيد توليد المخاطية.

- **انقطاع طمث حول علاجي:** أي غياب الدورات في اليوم السادس أو السابع من إيقاف المعالجة بين دورتين، ويشاهد بشكل أساسي مع E.P ذات المناخ البروجستروني، ويرتبط ضمور بطانة الرحم. ولكن يمكن أن يصبح انقطاع حول العلاجي هذا منهجياً. وفي هذه الحالات، يجب التحول مؤقتاً إلى مركب ذي مناخ إستروجيني يؤمن اغتذائية أفضل للمخاطية.

  لا ينبغي أن ننسى أخيراً أن انقطاع الطمث هذا يجب أن يدعو للتفكير باحتمال الحمل، إذا لم نكن واثقين من التناول المنتظم لهذه المضغوطات، يجب استبعاد هذا الاحتمال قطعياً قبل بدء دورة علاجية جديدة.

- **انقطاع الطمث المديد:** يترافق أحياناً مع ثر حليب، ويمكن أن يشاهد بعد الإيقاف النهائي للمعالجة. وهذه الحادثة غير عكوسة نسبياً. وتفسر بعدم استعادة الدورات الطمثية بعد إزالة التثبيط المهادي-النخامي الذي يمارسه E.P. لا تبدو هذه الظاهرة مرتبطة بالمركب المستخدم ولا بفترة وصف E.P ولا بإيقافها المحتمل، وإنما أحياناً بانتظام الدورات قبل استخدام E.P. لا يستدعي انقطاع الطمث بشكل عام أي معالجة، ولكنه يتطلب عندما يكون طويلاً معايرة البرولاكتين في الدم. تعود الدورات في أغلب الأحيان عفوياً، ولكن قد يكون ذلك بعد وقت طويل. لا نستخدم حاثات الإباضة إلا في حال الرغبة السريعة بالحمل.
- **عسر الطمث الغشائي:** يمكن أن يحرض تناول E.P عسر طمث من نمط تشنجي مع انطراح الأجزاء الكبيرة الداخلية من مخاطية الرحم. وهو تالٍ للتشرب البروجستروني الشديد جداً لبطانة الرحم التي، بدلاً من أن تنسلخ بشكل اعتيادي، تنطرح بشكل قطع كبيرة والتي يحرض الانطراح المؤلم لهذه الأجزاء الرحمية إجهاضاً عفوياً. تدل هذه الظاهرة على فرط حساسية شخصية للبروجسترونات ويجب أن نفضل حينها استخدام مركب ذي مناخ إستروجيني.
- **عنق الرحم محتقن:** يمكن أن يأخذ التهاب عنق الرحم الخارجي، مظاهر شاذة أحياناً مفروشة في لطاخة الاستقصاء الدقيقة التي يجب تفسيرها. عند الشك، من الملائم إيقاف المعالجة وإثبات سلامة الآفة، وعدم تناول E.P إلا عندما يلتئم العنق تماماً.

أخيراً، يبدو أن تناول E.P يسهل حدوث التهاب المهبل الطفيلي أو بالكانديدا الذي يتميز علاوة على تواتره بكونه عصياً على المعالجات التقليدية.

6. حوادث متعددة:

التثبت من وجود بعض الشذوذات خلال المراقبة يجب أن يدعو إلى إيقاف إعطاء E.P. ويتعلق الأمر:

- بظهور عقيدة ثديية، يجب التأكد من سلامتها. يمكن أن نجرب في حال الآفات ذات النمط matosique مركباً ذا مناخ بروجستروني.
- بظهور شذوذ سكري أو ليبيدي خلال معايرة المراقبة، التي يجب إعادتها بعد 3 أشهر من إيقاف E.P من أجل التحقق من عودتهم للحالة الطبيعية.

ج. الحوادث:

إن الحادثة الوحيدة الشديدة والمرتبطة بـ E.P وغير العكوسة والكارثية أحياناً، هي الظواهر الصمية-الخثرية. على الرغم أنه من الصعب تقدير تواترها الحقيقي، فإنه هذه الحوادث نادرة جداً لدى النساء اللواتي خضعن سابقاً إلى الاستقصاء الذي بيناه. لا يتعلق الأمر بحادثة نادرة، مثل الخثرات الشريانية الدماغية قدر تعلقه بخثرات وريدية حوضية وخثرات في الأعضاء السفلية قد تتحول إلى صمات رئوية.

يبدو أن الحوادث العصبية الشريانية مرتبطة بانقطاع الجدار الشرياني. تسبقها عادة ظواهر تحذيرية (آلام رأس اعتيادية، اشتداد آلام الرأس الموجودة سابقاً). يتضاعف الشك بالمشكلة عند حدوث ما يلي:

- قد تحدث الحادثة منذ الدورات العلاجية الأولى، ويلام حينها تغيرات الجدار الشرياني التي تحدث بسرعة بعد تناول E.P. وهي عكوسة عند إيقاف E.P.
- على الرغم من أنها ليست عكوسة دائماً، فإنه يجب دائماً استبعاد منع الحمل بـ E.P، وفرط شحوم الدم، والمريضات اللواتي يعانين من اضطرابات التخثر و، بدون شك، المصابات بالشقيقة أيضاً.

تسهل E.P التخثر، وتنقص الأنتي ثرومبين III، وتزيد العامل VII، وتنقص إمكانية تشوه الكريات الحمراء. يعوض هذا التأثير بزيادة حل الفيبرين. يتعزز الميل لفرط التخثر بوجود E.P بالتبغ (والشحوم) التي تنقص قابلية تشوه GR وتلغي تأثير E.P الحالّ للفيبرين.

حرب إنقاص الأخطار إلى المستوى الأعظمي:

- استقصاء فرط تجمع الصفيحات، نقص الأنتي ثرومبين III.
- وصف المركب ذي الجرعة الممكنة الأقل، بحسب السياق.
- الحذر لدى النساء اللواتي لديهن سابقاً ميل عفوي لخطر هذه الحوادث، أي (علاوة على فرط شحوم الدم الذي يشكل مضاد استطباب مطلق):
  - المدخنات الشرهات اللواتي تجاوزن الأربعين.
  - المريضات السكريات، البدينات، النساء المصابات بالدوالي في الأطراف السفلية.
  - النساء اللواتي أصبن سابقاً بخثرات وريدية بعد تدخل جراحي أو بشكل عفوي، بالرغم من أنهن لا يبدون مهددات إحصائياً بـ E.P باستثناء النساء اللواتي لديهن سوابق.
  - النساء في حالة عدم التحرك أو اللواتي سيخضعن له (تدخل جراحي).

وبهذه الطريقة نستطيع أن نحدد ما أمكن الحوادث الصمية-الخثرية التي بالرغم من ندرتها لا ينبغي نسيان مأساويتها.

د. التفاعلات الدوائية:

تسرع بعض المركبات أو تؤدي إلى اضطراب الاستقلاب الكبدي لـ E.P، وذلك بالتحريض الإنزيمي، مما قد يكون على حساب الفعالية. وهذه حالة الريفامبيسين بشكل خاص والهيدرانتوئين والباربيتوريات، ولكن القائمة ليست مغلقة بالطبع. يصبح انخفاض الفعالية المانعة للحمل أكثر حساسية عندما تنخفض جرعة E.P.

- يعتقد أن مشاركة E.P-التريولياندومايسين تحرض ظهور يرقان صفرواي ركودي عكوس عند إيقاف المعالجة.

- تنقص E.P الحساسية للفيتامين K. ولكن ذلك غير أكيد، ومع ذلك يجب الانتباه بشكل خاص لدى النساء اللواتي يتناولن مضادات التخثر.

II. الإسترو-بروجسترونات ضعيفة الجرعة (E.P.F.D):

1. التعريف :

سمح ظهور المركبات الإسترو-بروجسترونية ذات الجرعة الأضعف بتوسيع الاستطبابات المانعة للحمل وإلغاء عدد معين من مضادات الاستطباب النسبية.

من المعترف به أن التأثيرات الثانوية للإسترو-بروجسترونات كانت بشكل أساسي (إن لم نقل استثنائي) مرتبطة بالتأثيرات البيولوجية للإتنيل إستراديول. لذلك ركزت الجهود الأساسية على إنقاص الجرعة الإستروجينية حيث يعتقد أن الجرعة الأضعف للإستروجينات تحصر الإباضة بشكل فعال بفضل التأثير المؤازر للبروجسترونات المختارة بدقة: تدل الأشكال الصيدلانية الحالية للإسترو-بروجسترونات ضعيفة الجرعة (E.P.F.D) على التطور الواضح.

- تشارك E.P.F.D أحادية الطور على طول الدورة 30 مكغ من الإيثنيل إستراديول إلى مركب بروجستروني (ليفونورجيستريل levo-norgestrel، ديزوجيستريل desogestrel، نورإيثيستيرون norethistérone). بما أن تواتر اضطرابات الدورة يطرح مشكلات في القبول لدى بعض المريضات، فقد فكر بتحسين السيطرة على بطانة الرحم برفع الجرعة في نهاية الظرف.
- ظهرت E.P.F.D ثنائية الطور التي تضم نفس المركبات ولكن بشكل ثنائي الطور: 30 مكغ ثم 40 مكغ من الإيثنيل-إستراديول إلى نفس البروجسترون الذي تتغير جرعته أيضاً. وهذه المستحضرات ذات جرعة أعلى بقليل في نهاية الدورة، ولكنها أقل دائماً من الإسترو-بروجسترونات الموافقة من الجيل السابق. على الرغم من

تلك الزيادة الصامتة في الجرعة، فإن E.P.F.D ثنائية الطور تستفيد من نفس التحمل الذي تتمتع به E.P.F.D أحادية الطور مع سيطرة أفضل على بطانة الرحم.

ثم ترسخت بعد ذلك شيئاً فشيئاً الفكرة التي تقول إن مادة البروجستون، عبر طبيعتها وجرعتها نفسها، تشكل جزءاً مسيطراً في الاختلاطات الاستقلابية للصيغ الإسترو-بروجسترونية، وبالتالي من المهم تغيير هذه العوامل.

- تدل مركبات الاستروبروجسترونية متعددة الأطوار E.P.M.D ثلاثية الطورعلى الجهود المبذولة لتغيير الجرعة البروجسترونية والصيغة الإستروجينية من أجل الحفاظ على الكبح الفعال للإباضة والسيطرة الكافية للمخاطية الرحمية بمساعدة كمية وزنية كلية ستيروئيدية أقل ما يمكن.

يسمح استخدام البروجسترونات الصنعية من الجيل الأخير من مجموعة Gonane (ديزوجيستريل desgestrel، الجيستودين gestodene، النورجيستيمات norgestimate) بفصل التأثير المضاد للأندروجين عن التأثيرات الاستقلابية لهذه البروجسترونات مقارنة بتلك المستخدمة التي تنتمي لمجموعة الإستران (الليناسترينول lynesternol، النورإيتيستيرون norethisténone، وأسيتاته، الليفونورجيستريل levonogestrel) تأثيراتها المضادة لموجهات للأقناد قوية بشكل كافٍ لتعليل الجرعة الضعيفة جداً، والتي لا تظهر عندها التأثيرات الاستقلابية من النمط الأندروجيني. يحسن إدخال هذه البروجسترونات الصنعية في المركبات ثلاثية الطور التحمل العام للإستروبروجسترونات دون خسارة ميزة السيطرة على بطانة الرحم.

أخيراً، يسمح استخدام البروجسترونات، ذات التأثير المضاد لموجهات الأقناد والبطاني الرحمي القوي، بتحديد الإسترو-بروجسترونات أحادية الطور حيث يمكن إنقاص الجرعة الإستروجينية حتى 20 mcg. من غير المستبعد حدوث تخفيضات إضافية في الجرعة.

2. آلية التأثير:

كما في حالة E.P نميز مستويين للتأثير:

كبح الإباضة:

سمحت المعايرات البلازمية لـ FSH وLH عند استخدام E.P.F.D بالتثبت من:

- **الإلغاء المنهجي لذروة FSH وLH قبل الإباضية** وغياب أي تغير في القيم البلازمية للبروجسترون والمتوافقة مع الإباضة. وتضمن هذه النقطة فعالية مانعة للحمل مماثلة لجودة الفعالية التي تؤمنها E.P ذات الجرعة الأعلى. يرتبط الحفاظ على هذا التأثير المثبط بالرغم من انخفاض الجرعة بتآزر فعل الإستروجين والبروجسترون.
- **باستثناء اختفاء إفراغ موجهات الأقناد، فإن القيم البلازمية لـ FSH وLH متغيرة:** عدم وجود اختلاف هام مع القيم المشاهدة عند استخدام E.P الحاوية على 50 mcg من الإستروجين أو القيم القاعدية الأكثر قلقلة، وهي مماثلة غالباً لقيم الدورات لدى نفس المريضات قبل أخذ E.P.

يمكن أن يؤدي تثبيط الإباضة الفعال كما هي حالة E.P الأخرى، ولكن التثبيط المهادي-النخامي الأقل اكتمالاً يؤدي إلى استمرار فعالية وإفراز قاعديين.

تؤمن E.P.F.D هوامش الأمان بشكلٍ جيد في مستوى الآح العنقي الذي يتثخن أو في مستوى بطانة الرحم التي تضمر تدريجياً.

تفسر هذه الوقائع الفعالية المانعة للحمل لهذه المستحضرات، المشابهة لفعالية E.P ذي الجرعة العالية: يتراوح مشعر Pearl بالنسبة لـ E.P.F.D أحادية الطور بين 0.13 و0.15 أما مشعر E.P.F.D ثنائي الطور وثلاثي الطور فأقل أيضاً

3. التحمل البيولوجي:

بما أن أساس الشذوذات البيولوجية التي تحرضها E.P مرتبط بالمكون الإستروجيني فإنه من المنتظر حدوث تحمل أفضل بفعل تخفيض الجرعة، وهذا ما ثبت في مستوى الأجهزة الثلاثة الأكثر تسبباً.

ستقلاب الغلوكوزي:

حلافاً للمستحضرات الأخرى الإسترو-بروجسترونية التي يعتقد أنها تسبب تغيرات في حمل الغلوكوز في 15-20% من الحالات، فإنه لا يحدث تغير في اختبار فرط سكر الدم عرّض بعد الاستخدام المطول لـ E.P.F.D.

لاحظ زيادة صامتة في إنسولين الدم، وهي أقل من الزيادة التي تحدث مع E.P أخرى. ولذلك السبب فإن أطباء السكري يوسعون استطبابات منع الحمل الفموي بوسطة E.P.F.D لتشمل المرضى السكريين المعتمدين على إنسولين.

استقلاب الدسم:

ن ميل E.P لرفع ليبيدات الدم مثبت حالياً اعتماداً على قيم الشحوم الكلية والكولسترول وثلاثيات الغليسيريد. أثبتت الدراسات التي أجريت باستعمال E.P.F.D عدم ظهور التغيرات الليبيدية بل انعكاس هذا التأثير على قيمة الكولسترول الذي يعتقد أنه ينخفض باستخدام هذه المستحضرات.

إن استمرار فرط شحوم الدم مضاد استطباب مطلق لاستخدام E.P، فلا مفر من استعمال E.P.F.D لدى النساء اللواتي لديهن اضطراب في مخطط الشحوم باستعمال E.P الكلاسيكية.

التخثر الدموي:

منذ ظهور E.P، فقد برز العديد من الأعمال والمناقشات في موضوع تأثير هذه المركبات على المكونات المختلفة للتخثر، وإمكانية توقع الحوادث الوعائية بمعايرة بعض البارامترات. والآراء متفقة على حقيقة أن نقص الأنتي ثرومبين III هو الاضطراب الوحيد الثابت الملاحظ باستخدام E.P. وقد أثبت أن هذا الاضطراب يقل عندما تكون قيمة الإستروجينات المستخدمة أخفض.

على المستوى العام، فإن أغلب المشكلات المشاهدة كانت مرتبطة بالجرعة الإستروجينية، يحسن انخفاض الجرعة التحمل ولاسيما على المستوى الهضمي أو الثديي أو التوتري.

في نطاق المناقشات الدائرة حول الدور المولد للسرطان للإستروجينات في الثدي والرحم والكبد، فإن ظهور E.P.F.D لا يمكن إلا أن يرحب به، وأخيراً، فإن تأثيرها المهادي-النخامي المثبط الملحوظ بشكل أقل يجعلنا نأمل بخفضه لاضطرابات الدورة عند توقف أخذ الحبات.

4. التحمل السريري:

تحدث جميع التأثيرات الثانوية الموصوفة عند استخدام E.P الكلاسيكية (اضطرابات هضمية، جلدية، آلام رأسية، دوار، مشكلات وريدية في الأطراف السفلية، آلام حوضية، اضطرابات جنسية.....) بشكل أصغري باستخدام E.P.F.D. إن التحول من E.P الكلاسيكي السيئ التحمل إلى E.P.F.D في أغلب الحالات يؤدي إلى واضح في الأعراض ولا يتأثر المنحني الوزني إلا نادراً.

المشكلات الثديية:

يمكن أن تلاحظ هبات احتقانية مسؤولة عن تثد سابق للطمث، باستخدام E.P.F.D تلاحظ في 20% من الدورات تقريباً، وتتحسن عفوياً في نهاية ربع الحالات. بالمقابل، يختفي التثدي المتطور تحت E.P غالباً بعد التحول إلى E.P.F.D أحادية الطور.

النزوف التناسلية الناتجة عن E.P.F.D أحادية الطور:

كثيراً ما يلاحظ انخفاض غزارة الدورات وهو مرتبط بنقص تنسج بطانة الرحم، بالمقابل، فإن الانخفاض الشديد في النزيف الطمثي، الذي يصل حتى انقطاع الطمث، يدل على ضمور بطانة الرحم. لا يطرح انقطاع الطمث، الذي يشير دائماً إلى مشكلة محتملة في نسيان المضغوطة والحمل، مشكلة طبية يجب التكلم عنها بدقة، ولكنه متحمل فيزيولوجياً بشكل سيئ.

من الممكن معالجة النزوف التناسلية باستعمال E.P.F.D متعدد الأطوار أو، في الحالات لأشد، بالبدء من أجل عدة دورات بـ E.P التعاقبي الذي ينشئ نمواً أفضل لمخاطية نرحم.

تنخفض النزوف حول العلاجية، ذات الشدة الضعيفة "Spotting" أو الأكثر شدة، ولكن يتناقص حدوثها إلى النصف في نهاية الدورات. يستطب عدم تغيير المستحضر إلا إذا استمرت النزوف حتى الدورة الثالثة. أكدت دراسة على E.P.F.D أحادي الطور/ E.P الكلاسيكي حدوث التواتر الأعظمي للاضطرابات الطمثية باستعمال E.P.F.D.

بالمقابل، فإن المركب متعدد الأطوار يلغي هذه السيئة، وتواتر الشذوذات الطمثية التي تحدث مع E.P.F.D متعدد الأطوار أعلى مما يحدث مع E.P الكلاسيكية.

الخلاصة:

إن الإسترو- بروجسترونات قليلة الجرعة أحادية الطور مسؤولة عن تحمل سريري وبيولوجي أفضل بكثير من E.P الكلاسيكية مما يسمح بتوسيع الاستطبابات: تتمثل العيوب بالتواتر الزائد لحدوث اضطرابات الدورة، ولكن أغلبها قليل الأهمية وتحل عفوياً.

- تتمتع الإسترو-بروجسترونات قليلة الجرعة متعددة الطور بنفس التحمل البيولوجي والسريري الذي تتمتع به المركبات السابقة مع تواتر في اضطرابات الدورة مشابه لـ E.P الكلاسيكية.

5. محاذير الاستعمال:

لنكون دقيقين بخصوص المركبات ذات الجرعة الصغيرة، فإن مضادات الاستطباب غير موجود على مستوى السوابق والمستوى السريري، يجب استمرار إجراء الاستقصاء المنهجي للشذوذات البيولوجية التي يمكن كشفها.

يختار E.P.F.D على أساس مميزاته الخاصة أقل مما يختار على أساس المريضة نفسها، يجب أن نفهم طبيعة الحياة مع استخدام مانع الحمل الفموي، وسبب استخدامه والقلق حيال هذا النوع من المستحضرات الهرمونية. يجب أن تكون المعلومات دقيقة:

- أخذ المضغوطة في اليوم الأول من الدورات، عندما لا تكون المريضة في حال استعمال E.P.
- أخذ المضغوطة في نفس الفترة من النهار. يجب أن نكون متساهلين في أخذ المضغوطات في ساعة محددة، لا يستطيع أغلب المريضات فعل ذلك لأسباب عملية، وإن التغير البسيط في التوقيت لا يضع الفعالية في خطر. بالمقابل، فإن النسيان يشكل مشكلة ويجب أن نطلب من المريضة أن تأخذ احتياطات إضافية لمنع الحمل لفترة عدة أيام.
- يجب عدم استخدام المركبات، التي يعتقد أنها تعرض الفعالية المانعة للحمل للخطر، بالمشاركة مع E.P.F.D.
- المراقبة المنتظمة السريرية كل 3 أشهر والبيولوجية كل سنة.

III. منع الحمل الفموي عن طريق البروجسترونات فقط:

من الممكن الحصول على تأثير مانع للحمل دون استخدام الإيثنيل إستراديول، باستخدام البروجسترونات فقط. يمكن إنجاز ذلك بطريقتين:

أ. البروجسترونات كبيرة الجرعة ذات الاستخدام غير المستمر:

يتضمن إعطاء بروجسترون صنعي ذي قوة عالية مضادة لموجهات الأقناد من اليوم 5 إلى اليوم 25 من الدورة فعالية ممتازة مانعة للحمل. يتم الحصول على ذلك من جهة بوجود هوامش أمان في مستوى الآح العنقي وبطانة الرحم. تتوجه المخططات العلاجية الأكثر

ـستخداماً إلى اللينوسترينول lynoestrenol (مضغوطة صباحاً ومساءً) أو البروميجيستون promégestone (مضغوطة 0.5 ملغ) أو النوميجيسترول nomegestrol (مضغوطة 5 ملغ).

إن فائدة هذا النمط من المعالجة مضاعفة:

- يمكن استخدامها عندما يكون وصف الايثنيل إستراديول غير مستطب أو سيئ التحمل.
- يمثل أمراً ممتازاً عندما يجب أن يترافق التأثير المانع للحمل مع تأثير علاجي من نمط البروجسترون: وهذه الحالة عند وجود الآلام الثديية. ولذلك فقد استخدم منع الحمل بواسطة البروجسترونات، التي لا تستعمل بشكل مستمر، بشكل واسع لدى النساء بعد سن الأربعين، وهي الفترة التي يكون فيها القصور اللوتيني شائعاً جداً.

يتضمن نمط منع الحمل هذا نوعين من المساوئ:

1) **استقلابية:** ليست دائمة، وتعتمد على البروجسترون المستخدم والتحمل الخاص لكل مريضة. ويشاهد مع النورستيروئيدات أكثر مما يشاهد مع المركبات من الجيل الأخير. تتظاهر بشكل خاص بزيادة الوزن وإحساس انتفاخ وظهور تأثيرات محتملة ذات نمط أندروجيني (الزهام).

2) **بطانية رحمية:** يفترض صرف البروجسترونات الصرفة وجود فعالية إستروجينية مبيضية قاعدية كافية لتأمين تشرّب جيد لبطانة الرحم. وعندما لا يكون الأمر كذلك، توجد اضطرابات في الدورة تتميز إما بالنزوف بين الطمثية التي ترتبط بعسر نضج بطانة الرحم، أو بانقطاع طمث حول علاجي يرتبط بضمور تدريجي في بطانة الرحم.

بسبب الخوف من نقصان الجرعة، فقد اقترح عدم بدء المعالجة إلا في اليوم العاشر من الدورة وإيقافها في اليوم 25. على الرغم من أن هذه الصيغة لها تأثير معين مانع للحمل.

ب. البروجسترونات صغيرة الجرعة ذات الاستخدام المستمر:

مانعات حمل فموية لا تحوي على إستروجينات، وتعطى يومياً دون النظر للدورة.

لم تبدأ هذه المركبات بمزاحمة E.P، ولكنها تستبدل بها في حال وجود مضادات استطباب أو عدم تحمل الإستروجين.

طريقة التأثير:

يؤثر في عدة مستويات، يتغير ترتيب أهميتها بحسب المريضة:

- **لا تتأثر الإباضة بشكل عام:** لا تخلو المادة من التأثيرات المركزية، وتضطرب الإباضة لدى أغلب المريضات، إن لم تكن مثبطة، مما يحرض قصوراً لوتينياً، وهذا يزيد الفعالية المانعة للحمل، ولكنه يسهل حدوث الاضطرابات الطمثية.

- تتمثل النقطة الأساسية للتأثير **بتبدل الآح العنقي** الذي يصبح غير مناسب لاختراق النطاف ولو في الفترة السابقة للإباضة. وذلك هامش الأمان الرئيسي.

- **التأثير البطاني الرحمي مختلف جداً:** من الممكن مشاهدة صورة نسيجية تحت طبيعية وضمور مخاطي مروراً بجميع شذوذات النضج التي تجعل التعشيش غير ممكن.

الفوائد:

ترتبط، بالتأكيد، بعدم وجود الإستروجينات:

- يمكن استخدام هذه المركبات عملياً في جميع مضادات استطباب E.P حتى القطعية.
- نلجأ إليها في حال عدم التحمل السريري أو البيولوجي لـ E.P.
- التحمل السريري والبيولوجي ممتاز.

ـساوئ:

ـوجد نوعان من المساوئ:

- بسبب عدم استمرار تثبيط الإباضة، فإن الفعالية، التي لا تعتمد في أغلب الأحيان لا على هوامش الأمان، ليست مطلقة كحالة E.P. وتتراوح قيم الفشل بين 0.5-1% ـبالتالي فهي مشابهة لـ Cuprostrilets. لا يبدو أنه تحدث زيادة في تواتر الحمل خارج ـرحم، كالتي أشير إليها عند استعمال أسيتات الكلورمادينون chlormadionone، مع ـركبات المقترحة حالياً، ولكن يجب التفكير بذلك منهجياً عند حدوث حمل باستعمال ـبروجسترونات صغيرة الجرعة.

- تتمثل السيئة الرئيسية باضطرابات الدورة التي ترتبط مع التأثير المباشر على بطانة ـرحم للمركبات أو الاضطرابات الإباضية أو اللوتينية التي تحرضها. يتعلق الأمر بشكل ـساسي بالنزوف التناسلية بين الحيضية الأصغرية Spotting الذي يحدث بنسبة 30% خلال الدورات الأولى ليتناقص إلى 15% خلال الدورة السادسة و10% اعتباراً من الدورة 12. النزوف الطمثية الحقيقية نادرة. وبالعكس، فإن النزوف الرحمية نادرة، إذا كانت الدورات طويلة في البداية، ولكنها غالباً متحملة بشكل سيئ على المستوى النفسي بسبب فشل الطريقة.

تطرح مشكلات الدورة هذه مشكلات في القبول، ويمكن حلها بسهولة عندما يعلل اللجوء لهذا النمط من منع الحمل بأسباب معينة، كوجود مضاد استطباب أو عدم تحمل لـ E.P.

محاذير الاستعمال:

- يجب الانتباه إلى تناول الدواء بانتظام، لأن كل نسيان يخلق خطر حمل.

- يجب الانتباه إلى تجنب المشاركة مع الهيدانتوئينات والباربيتوريات والريفامبيسين.

- تسهل هذه المركبات نكس الالتصاق أو الإصابة بالكانديدا لدى المريضات المهيآت، ومفاقمة فرط الأندروجينية.

IV. ما هو المركب الذي يجب اختياره:

لا يوجد إسترو-بروجسترون ملائم لجميع النساء، ولذلك لدينا تنوع في الصيغ. سمحت E.P.F.D بالوصول إلى نفس الفعالية، بفضل الجرعة الأقل، مما أدى إلى خفض التأثيرات الثانوية، وزيادة التحمل الحيوي. وأدت إلى هجر استعمال الإسترو-بروجسترونات الكلاسيكية التي تبقى عند العديد من الأطباء الصيغة المرجعية. يمكن أن نلوم E.P.F.D على مسؤوليتها في بقاء درجة معينة من الفعالية الإباضية مما يؤدي إلى فرط وارد الإستروجين داخلي المنشأ في مستوى المستقبلات. ما زالت هذه النقطة خاضعة للنقاش لأنه من الصعب التحقق عملياً من كل امرأة.

مهما يكن، فإن اختيار إسترو-بروجسترون في المقام الأول هو أمر سريري بشكل أساسي، كما هي حالة خواص تغيير الصيغ الإسترو-بروجسترونية، عندما يساء تحمل مركب موصوف سابقاً.

لنناقش الحالة الأكثر شيوعاً؛ حالة مرشحة لأخذ E.P دون سوابق شخصية ولا عائلية موجهة، ولديها الفحص السريري ولطاخة الاستقصاء وقيم الشحوم البلازمية طبيعية.

تبين التجربة أن كل امرأة تتحمل مركباً من المركبات التي تحت تصرفنا بشكل أفضل، ولكن ليس بالإمكان تحديده سلفاً. باستثناء الاستطبابات الخاصة، ينصح ببساطة بوصف مركب كلاسيكي من النوع المختلط لنغيره بعد ذلك وفق ارتكاس المريضة.

توجد حالات يفضل اختيار نوع خاص من المركبات:

- تفضيل المركبات ذات المناخ البروجيستروني لدى النساء ذوات الدورات الطويلة أو الغزيرة، ولدى اللواتي يعانين من تناذر طمثي هام مع آلام ثديية أو آفة ثديية أو اللواتي يستجبن للمفهوم التقليدي القديم "فرط الفوليكولين" heperfoliculinie.

- بالمقابل يفضل مركب ذو مناخ إستروجيني لدى النساء ذوات الدورات الفقيرة والقصيرة.

يجب أن نشرح للمريضة طرق الأخذ العلاجي، ويجب أن نطلب منها الاستعانة بالطبيب لدى أقل إنذار. بالمقابل، يجب أن لا نفرط في شرح كل الاختلاطات المحتملة لـ E.P. وقد

ـهن إحصائياً على أن النساء المحذرات بهذا الشكل يبدين تأثيرات ثانوية أصغرية أكثر كثير من النساء المحذرات بشكل أقل.

- في الحقيقة، فإنه يجب توسيع وصف E.P.F.D في مجال منع الحمل على حساب E.P الأخرى بما أنه يتم الحصول على فعالية مماثلة وتحمل سريري وحيوي أفضل مع جرعات أضعف.

- ذلك صحيح لدى المريضات اللواتي لديهن مضادات استطباب نسبية لـ E.P التقليدية: أمراض قلبية وعائية، سكري، سمنة، دوران وريدي سيئ في الأطراف السفلية. تستفيد هذه الأرضيات السيئة عندما يكون منع الحمل ضرورياً (وعندما لا يكون ممكناً، لسبب أو لآخر، التفكير بمنع حمل غير هرموني) من الجرعات الصغيرة وبالبرهان.

- ذلك صحيح في طرفي الحياة التناسلية. حيث أشير إلى خطورة الإستروجينات بعد سن الأربعين ومن الأفضل التوجه إلى E.P.F.D، كما تحتاج البالغة الصغيرة التي لديها حياة جنسية حقيقية، إلى منع حمل فعال وبسيط، ولذلك يستعان عادة بـ E.P.F.D. حيث تؤدي المستحضرات صغيرة الجرعة إلى استمرار فعالية قاعدية موجهة للأقناد، وذلك سيئ ويؤدي إلى اضطراب الجهاز المهادي النخامي غير الناضج بعد.

ذلك صحيح في حال المريضات الأخريات، وتوجد مشكلة E.P.F.D في 3 حالات:

1) **منع الحمل الأول الفموي:** يعتمد كل شيء على شروط الطلب ولاسيما طبيعة حياة المريضة باستخدام منع الحمل الفموي حيث يستطيع الطبيب أن يفهم هذه المعطيات، ولنقل ببساطة بأنه من الممكن، لدى مريضة مثقفة، وصف E.P.F.D، حيث لن تقلق من النزوف التناسلية المحتملة. ولكن في الحالات من الأفضل وصف E.P بجرعة 50 ملغ من EE.

2) **لدى مريضة تتناول E.P التقليدي سيئ التحمل:** من الممكن التحول إلى E.P.F.D عندما يكون E.P سيئ التحمل على المستوى السريري والحيوي. في الحالة الأخيرة من الضروري وجود مراقبة جديدة بعد 3 دورات من E.P.F.D للتحقق من تحسن المكونات البيولوجية.

عندما يتمثل التحمل السيئ لـ E.P باضطرابات الدورة، فإن التحول مباشرة إلى E.P.F.D سيؤدي إلى استمرار أو مفاقمة الاضطرابات الطمثية. من الضروري في هذه الحالة وصف E.P تعاقبي لعدة دورات (أو إيقاف E.P) قبل التحول إلى E.P.F.D.

3) **لدى المريضات اللواتي يتناولن E.P الكلاسيكي جيد التحمل:** المعتادات على منع الحمل فموياً، من المقبول تجربة E.P.F.D منهجياً لدى أغلب النساء المثقفات (اللواتي يتصورن تناولهن E.P على مدى فترات طويلة) يبدون قادرات على تحمل الاضطرابات العابرة المحتملة في الدورة.

وأخيراً، وباستثناء الحالات الخاصة، فإن استطبابات البروجسترونات الصرفة هي:

- منع الحمل الهرموني في المقام الأول لدى المريضات اللواتي لديهن مضاد استطباب مطلق، أساسي أو نسبي، لـ E.P حتى الصغيرة الجرعة.
- منع الحمل الهرموني في حال عدم تحمل E.P.
- منع الحمل المترافق مع تأثير بروجستروني علاجي (البروجسترونات كبيرة الجرعة).

V. الاستطبابات الطبية لـ E.P:

يوجد لـ E.P استطبابات علاجية يجب موازنتها دائماً مع الطرق الأخرى للمعالجة. لكل استطباب نوع مفضل من المركبات، يمكن استخدام مشاركات E.P لأغراض غير منع الحمل.

من الواضح أن E.P المعطاة في نطاق هذه الاستطبابات الطبية تتطلب البحث عن مضادات الاستطباب والمراقبة على المدى الطويل.

الاستطبابات المرتبطة بوضع المبيض في حالة راحة:

من المفيد استخدام إيقاف الوظيفة المبيضية التي تحرضها E.P بشكل غير مباشر في حالات:

- **الآلام الحوضية الدورية:**

يؤدي إلغاء الإباضة إلى اختفاء التناذر الطمثي. كما أن غياب الجسم الأصفر يلغي (في جميع الحالات تقريباً) عسر الطمث الوظيفي الأساسي. في هذه الاستطبابات، المركبات المتحدة أكثر فعالية من التعاقبية.

- **فرط الأندروجينية ذو المنشأ المبيضي:**

الذي يمكن تحسينه بتثبيط إفرازات الأقناد. في هذه الحالات يفضل استخدام مركب ذي مناخ إستروجيني، لأن الإستروجينات لها قوة محيطية إضافية ضد أندروجينية، أو مركب يحوي أسيتات السيبروتيرون.

- **بشكل عام**، في الحالات التي يكون فيها وضع المبيض في حالة راحة مستطباً (المبايض متعددة الكييسات، الكيسات الوظيفية المتكررة).

الاستطبابات المرتبطة بالتأثير البطاني الرحمي لـ E.P:

- رأينا ما يجب التفكير به لمعالجة النزوف الرحمية الوظيفية بواسطة E.P:
  - البروجسترونات الصرفة أكثر أهمية باستثناء هذه الحالة: عندما تكون بطانة الرحم النازفة ضامرة أو خضعت للتجريف، من الضروري في هذه الحالة إحداث تكاثر في المخاطية لتستقر.

- بينا سابقاً استخدام E.P لخلق دورة صنعية، في الحالات التي تكون فيها هذه الدورات مستطبة. والأفضل هو استخدام E.P.F.D أو مركب مصوغ بشكل مباشر وفق المبدأ التعاقبي.
- يسمح استخدام E.P، وبشكل استثنائي، بتقديم أو بالعكس تأخير حدوث الطمث عندما تتوقع الدورات في تاريخ غير مفضل (مناسبة دينية مثلاً..). من أجل تقديم الدورات يكفي بدء الدورة بـ E.P الذي يقطع قبل عدة أيام من نهاية الصفيحة الدوائية. والأسهل عملياً هو تأخير الدورات بوصف حبتين أو 3 حبات يومياً من E.P مع البدء في اليوم السابع قبل التاريخ المتوقع للدورة وإيقافها عندما لا يطرح حدوث الطمث أي مشكلات.

في الحالتين، يجب استخدام مركب من النمط المتحد.

- **تنظيم الدورات:** في حال انقطاع الطمث أو الدورات اللامنتظمة: تنظم E.P الدورة ولكن يؤدي إيقافها إلى حدوث اضطرابات.

الاستطبابات المرتبطة بالوارد الهرموني الإسترو-بروجستروني:

1. التأثير العلاجي للإستروجينات:

- إعادة بناء المخاطية الرحمية (حالة الضمور، متابعة انقطاع الحمل أو معالجة الالتصاقات).
- الطفلية الرحمية التي يمكن تحسينها باستخدام E.P ذي مناخ إستروجيني، بفضل التأثير الاغتذائي الرحمي للإستروجينات.
- تسوغ بعض أشكال العدّ أو فرط الأشعار وصف الإستروجينات التي يتوضع تأثيرها العلاجي في عدة مستويات: إنقاص فرط الأندروجينية المحتمل المبيضي وذلك بوضع الأقناد في حالة راحة، إنقاص الجزء الحر من التستوسترون البلازمي. وأخيراً، القدرة المحيطة المباشرة الأنتي أندروجينية.

ـ في جميع الاستطبابات، التي نبحث فيها عن التأثير العلاجي للإستروجينات لا ينبغي ـ صف إستروجين صرف، إنما E.P تعاقبي على الأقل لدى النساء اللواتي يحتفظن ـ رحمهن حيث يتحكم البروجسترون بالتأثير البطاني الرحمي الإجباري للإستروجينات ـ يجنب بالتالي حدوث النزوف الطمثية، حيث إن استخدام جرعات إستروجينية علاجية يخاطر دائماً بإطلاقها.

2. التأثير العلاجي لاسيتات السبيروتيرون:

- إنها مضاد أندروجين حقيقي يؤثر في المستوى الخلوي بتثبيط ارتباط الدي هيدرو تستوسترون على مستقبله. تسمح مشاركة 2 ملغ من C.P.A و35 ملغ من E.E بجمع التأثيرات الأنتي أندروجينية ذات المستويات المختلفة لهذين الستيروئيدين مع تأمين تحكم كافٍ بالدورة البطانية الرحمية. تستطب هذه المشاركة في جميع حالات فرط الأندروجينية المعتدلة (عدّ، فرط أشعار). له صيغة E.P.F.D التقليدية ويحتفظ بنفس مشكلات الاستقصاء والتحمل والمراقبة والفعالية المانعة للحمل. ولذلك السبب يمكن استخدام هذه المشاركة لمنع الحمل لدى المريضات المهيآت للأعراض السريرية لفرط الأندروجينية، أو اللواتي عانين منها عند استخدام E.P أخرى.
- **داء البطانة الرحمية:** تمثل E.P مكسباً كبيراً في مجال داء البطانة الرحمية، وبديلاً للجراحة الباترة. تستخدم بشكل أساسي في الحالات التي تكون فيها البؤر البطانية الرحمية المنتبذة تناسلية أو داخل حوضية. إن المناورة بها أسهل من البروجسترونات الصرفة وهي أكثر فعالية مع تأثيرات جانبية أقل على المدى الطويل سواء استخدمت بشكل مستمر (الحمل الكاذب) أو بالشكل الاعتيادي. من الضروري استخدام مركبات ذات مناخ بروجستروني ذات جرعة عالية ولفترة طويلة.

حالياً، لا تمثل الإسترو-بروجسترونات إلا بديلاً علاجياً أمام المعالجات الدوائية الأقوى أداءً، والتي تمثل بالدانازول أو مماثلات LH-RH. تعطى هذه المعالجات الدوائية بهدف ضمور الجزر الشاذة لداء البطانة الرحمية مما يؤدي إلى تركين الأعراض الألمية الوظيفية.

لا يستمر هذا التحسن عادة بعد توقف المعالجة إلا قليلاً جداً، ولكن هذه المعالجة الدوائية هامة بشكل خاص لدى الشابات اللواتي هن عقيمات، يحافظ على أمل الحمل ويبعد الاحتمال الجراحي، أخيراً تعتبر معالجة ممتازة قبل الجراحة وبعدها لداء البطانة الرحمية.

حالة خاصة:

اختبارات الحمل:

يتعلق الأمر بمركبات E.P خاصة نستخدمها في حال التأخر الطويل للدورات لتمييز الحمل البدئي من الاضطراب اللحظي في الدورة. لا تتداخل هذه الأدوية التي تعطى على فترة قصيرة من الزمن (2-5 يوم) مع الإباضة، ولا تؤثر إلا على بطانة الرحم. يقوم استخدامها على حقيقة أن إعطاءها ثم إيقافها يُحدث تكاثراً مع انسلاخ بطانة الرحم، لتحدث الدورات بعد ذلك، بالمقابل، في حال الحمل، يفرق هذا الوارد الهرموني في إفرازات الجسم الأصفر، وليس له أي تأثير على بطانة الرحم، مما يؤدي إلى عدم حدوث النزف التالي. إذا كانت الإيجابيات الكاذبة نادرة، فإن السلبيات الكاذبة التي تدعو للاعتقاد بوجود بدء حمل عديدة، لأن:

- يمكن أن تكون بطانة الرحم ضامرة ولا يمكن لهذا الإعطاء القصير أن يجعلها تتكاثر بشكل كافٍ من أجل أن تنسلخ بعد ذلك.
- يمكن أن يرتبط تأخر الدورات هذا بإباضة متأخرة: يعطى E.P في فترة الفعالية الطبيعية للجسم الأصفر ولا يعدلها، ولا يحدث الطمث إلا أثناء الانغماد الفيزيولوجي للغدة اللوتينية.

يجب تجنب هذا النوع من الاختبارات. لأنه باستثناء النتائج الكاذبة، فإن امتصاص هذه المركبات في بداية الحمل قد يؤدي إلى حدوث تشوهات خلقية جنينية.

❖ في حال الشك، يفضل معايرة HCG.

VI. بعض الأسئلة العملية:

1. ماذا أفعل في حال نسيان المضغوطة؟

لا يعرض نسيان مضغوطة E.P متحدة لخطر الحمل بشرط أخذ المضغوطة فور تذكرها أو في نفس وقت المضغوطة التالية. عند نسيان مضغوطتين أو أكثر يمكن إيقاف المعالجة وانتظار نزف الحرمان والذي يعتبر دورة ثم نبدأ ظرفاً جديداً، أو نتابع الظرف المستخدم سابقاً، مع أخذ احتياطات إضافية لمنع الحمل.

يجب فعل ما سبق في حال نسيان E.P التعاقبي حتى القصير منه أو نسيان E.P.F.D أو البروجسترونات صغيرة الجرعة.

2. ماذا أفعل إذا حدث إقياء بعد تناول المضغوطة؟

عند حدوث هذه الإقياءات خلال الأربع ساعات التي تلي تناول الدواء، فقد تتعرض المضغوطة للفقدان. في هذه الحالة تؤخذ مضغوطة أخرى.

3. ما العمل في حال أخذ مضغوطتين في نفس اليوم؟

لا يؤدي ذلك إلى أي مساوئ، وننهي الظرف كالعادة.

4. ماذا أفعل عندما يتجاوز الفرق بين ظرفين ثمانية أيام؟

يجب أخذ احتياطات إضافية خلال الأيام العشرة الأولى من المعالجة، لأن فعالية E.P قد تكون ضعيفة في هذا الوقت.

5. متى يمكن وصف E.P بعد الولادة؟

يجب انتظار الطهر coucher لبدء أخذ E.P من أجل التحقق من عودة الدورات الطمثية للوضع الطبيعي وتجنب زيادة خطر الخثرة الوريدية التالية للولادة.

لكن يمثل عودة الطهر حقيقة نهاية الدورة الأولى بعد الولادة، من الواضح أن المريضة معرضة خلال الدورة (موضوع التساؤل) لحدوث حمل جديد. إذا كان يجب بدء منع

الحمل بعد الولادة، فيجب بدء الظرف بين اليوم العاشر والخامس عشر الذي يلي الولادة. أما إذا كان الأمر لا يتعلق بولادة إنما بإجهاض حيث من الصعب توقع تاريخ حدوث الإباضة الأولى، وهي تتعلق بشدة بفترة الحمل. يمكن إما انتظار عودة الدورات، وهذا المفضل، أو بدء صفيحة دواء جديدة بين اليوم الخامس والثامن الذي يلي التجريف، والأفضل أن نختار مركباً تعاقبياً خلال الدورة الأولى.

6. هل يمكن وصف E.P أثناء الإرضاع؟

لا يؤدي E.P ضعيف الجرعة إلى اضطراب الإرضاع بشرط عدم وصفه قبل اليوم العاشر الذي يلي الولادة (يتطلب التثبيط العلاجي للإرضاع أموراً أكثر أهمية من الإستروجينات أو E.P). إن كمية E.P المعطاة والموجودة في الحليب أقل من أن تؤثر فيزيولوجياً على المولود الجديد.

نعتبر أن البروجسترونات صغيرة الجرعة هي الخيار الأفضل لمنع الحمل أثناء الإرضاع.

7. هل يجب إيقاف أخذ E.P قبل التداخل الجراحي؟

عندما يتوقع إجراء تداخل جراحي له بعض الأهمية، ينصح بإيقاف إعطاء E.P قبل 6-4 أسابيع لتجنب زيادة الخطر الخثري-الصمي الذي يمثله التداخل. ولنفس السبب ننصح بالانتظار إلى نهاية الإرضاع قبل عودة تناول E.P.

مع ذلك، لا ينبغي أن يؤخر كونُ المريضة تحت E.P عملاً جراحياً طارئاً. يجب مضاعفة الحذر في المتابعة الجراحية.

8. هل يؤثر تناول E.P على حدوث سن اليأس؟

إن EP ليس له أي أثر على عمر سن اليأس (ليس لعدد الحمول خلال الحياة التناسلية أي تأثير). ويفهم هذا عندما نتذكر أن سن اليأس يرتبط باستهلاك المبيض مع جريباته: يوجد جريب واحد على ألف مصمم ليُحدث إباضة، تختفي البقية تدريجياً بالانغماد بعد

عمر ابتدائي. ليس لتوفير بضعة جريبات ثبطت إباضتها (بواسطة E.P أو بالحمل) أي .ـ.ـر واضح على حدوث الاستهلاك المبيضي الذي يحرض سن اليأس.

9. ما خطر تناول E.P على حمل بادئ؟

ـ أن تنتج هذه الحادثة عن تناول E.P بوجود حمل بادئ سابق غير ملاحظ أو حمل حدث تحت E.P بسبب خطأ في التناول العلاجي، يؤدي ذلك إلى أخطار ضعيفة جداً على الجنين ولكن يجب معرفتها. وهي من رتبتين:

- الأولى مرتبطة بمضاد استطباب لـ E.P أثناء الحمل وهو تحريض ازدواجية جنسية لدى الجنين من كلا الجنسين، ويبقى هذا الخطر خفيفاً نظرياً لسببين: فمن جهة بسبب عدم وجود التأثيرات التناسلية الهامة للمركبات المستخدمة حالياً وخاصة مع E.P ضعيفة الجرعة، ومن جهة أخرى، لا يحدث التعاطي عادة إلا على حمل حديث في حين لا يبدأ التشكل الجنيني للجهاز التناسلي إلا ابتداءً من الأسبوع السادس للحمل.
- الثانية، ويجرى تقييمه حالياً، تسهيل حدوث بعض التشوهات الخلقية ولاسيما في الجهاز القلبي الوعائي أو تناذر Vactrel.

10. هل يمكن أن يؤدي تناول E.P إلى شذوذات صبغية في الحمل التالي؟

لا يبدو أنه يوجد أي اختلاف هام في النسبة المئوية للشذوذات الصبغية بين المواليد الجدد "أو الأجنة بعد إجهاض عفوي" الذين نتجوا عن نساء تناولن E.P والذين ولدوا من نساء لم يتناولن أبداً هذه المركبات.

ينصح البعض باحترام فاصل من 3 أشهر بين إيقاف E.P وبداية الحمل، لأن الآراء متفقة على تواتر الإجهاضات العفوية المبكرة المشاهدة بعد إيقاف E.P. يسمح هذا الفاصل بالعودة إلى الفيزيولوجية الطبيعية لبطانة الرحم التي يستمر تغيرها أحياناً بشكل كبير لعدة أشهر من المعالجة بواسطة E.P. لا يرتبط هذا التحذير بتناول E.P، وإنما بالتثبيط الإباضي. لأن الحذر واجب بعد الولادة وبعد الإجهاض أيضاً.

أخيراً، لا يوجد أي خطر بحدوث إباضات متعددة بعد إيقاف E.P، لم تعد هذه النظرية معتمدة، وهي التي استخدمت كقاعدة لعلاج بعض حالات عدم الخصوبة.

11. هل يمكن أن يؤهب التناول المطول لـ E.P لظهور سرطان تناسلي أو ثديي؟

لا يستطيع أحد أن يجيب على هذه الأسئلة بشكل مؤكد. تعطي الحصيلة الحالية للدراسات والتي يستفيد منها استخدام E.P، بعض المعطيات:

أما سرطان الثدي: فالجدل قديم ولم يحل، ويجب إعادة النظر في كل الأدلة. لنقل ببساطة بأنه مع الحصيلة التي لدينا الآن، لا يوجد اختلاف هام إحصائياً في تواتر سرطان الثدي بين النساء الخاضعات لـ E.P والنساء الشاهدات. بالمقابل، يمكن أن يعطي تناول E.P بؤرة تطورية لخلايا تنشؤية موجود سابقاً، ولذلك **لا توصف** E.P مطلقاً دون الفحص المتأني للغدتين الثديتين، ولا يوجد عقد ثديية ذات طبيعة تدعو للشك. كما يتطلب ظهور آلام ثديية mastodynie باستعمال E.P تغيير المركب مرجعياً إلى صيغة ذات مناخ أكثر بروجسترونية.

يبدو **سرطان عنق الرحم** بالمقابل لدى النساء اللواتي يأخذن E.P أقل شيوعاً منه لدى النساء الشاهدات. ويقدر أن هذا الاختلاف ليس ناتجاً عن القوة الواقية لـ E.P إنما عن المراقبة المتأنية التي مادتها النساء اللواتي يأخذن E.P واللواتي يجرين الشروط التامة لاستقصاء الآفات قبل السرطانية (خلل تنسج).

لا تسهل E.P المتحدة التي تميل لإضمار المخاطية الرحمية، بأي طريقة حدوث **سرطان بطانة الرحم**. بالمقابل، يعتقد أن الاستخدام المطول لـ E.P التعاقبية لا يؤهب لظهور سرطان بطانة الرحم.

أخيراً، تركز الانتباه مؤخراً بسبب بعض حالات ورم الكبد المشاهدة لدى بعض المريضات اللواتي يتناولن E.P، حيث يتعلق الأمر عادة بتشكل نادر.

12. هل يجب قطع تناول E.P من وقت إلى آخر؟

لا يوجد أي برهان مميز، لذلك ينصح البعض بالفعل بإيقاف تناول E.P شهراً كل 6 أشهر أو 2-3 شهر كل سنتين للتحقق من العودة العفوية للدورات الطمثية وبشكل خاص لدى النساء اللواتي يرغبن بالحمل بعد ذلك. ولكن مساوئ E.P (الغثيان....) يمكن أن تحدث في كل مرة يعاودن تناول E.P، في حين أنها لم تكن موجودة سابقاً في نهاية الدورات. إضافة إلى ذلك نلاحظ عملياً حدوث حمول عديدة غير مرغوبة خلال هذه الانقطاعات. وأخيراً، لا يوجد أي دليل يشير إلى تأثيرها الواقي مقابل اضطرابات الدورة المحتملة (بعد-الحبوب).

13. ما الفترة الزمنية التي تستطيع فيها المرأة أن تتناول E.P دون حدوث مساوئ؟

نظرياً، يمكن أخذ E.P ما دامت لم تظهر تأثيرات جانبية، وبذلك فإن الكثير من النساء يتناولن E.P لعدة سنوات من دون مشكلات إضافية. عملياً، يترك عدد من النساء تناول E.P تدريجياً بعد عدة سنوات، من أجل بدء حمل جديد أو بسبب ظهور تأثير ثانوي أو بسبب الملل أو بسبب وجود طريقة أخرى لمنع الحمل (مثل اللولب).

VII. منع الحمل المديد بواسطة البروجسترونات الحقنية:

تستخدم أسيتات ميدروكسي بروجسترون (M.P.A) الحقنية من أجل داء البطانة الرحمية من جهة، ومن جهة أخرى لسرطانة بطانة الرحم.

يستخدم هذا المركب منذ عام 1963 كمانع حمل مديد قابل للحقن. يقدم M.P.A بشكل أمبولات 5 سم^3 تحوي 250 أو 500 ملغ من المادة الفعالة (الصورة 45).

الصورة 45 : تركيب 17 ألفا هيدروكسي 6 ألفا ميتيل بروجسترون (ميدروكسي بروجسترون)

طريقة التأثير:

له طريقة تأثير مزدوجة :

مركزية: إلغاء الذروة قبل الإباضة لإفراز موجهات الأقناد "تلقيم راجع" مما يؤدي إلى عدم الإباضة. وهذه الآلية الأساسية للتأثير المانع للحمل. وبالتالي فإن القيم القاعدية لـ F.S.H وLH تتغير بشكل ضئيل. يتجلى التأثير الكابح لـ M.P.A أيضاً على الإفرازات النخامية الأخرى على A.C.T.H أيضاً.

محيطية: توجد هوامش أمان ناتجة عن التأثيرات المحيطية لهذا البروجسترون: تبديل الآح العنقي الذي يصبح غير مناسب لاختراق وحياة النطاف، والضمور التدريجي في بطانة الرحم يجعل التعشيش المحتمل غير ممكن.

الجرعة:

الجرعة المستخدمة عادة بهدف منع الحمل هي حقنة كل ثلاثة أشهر حاوية على 150 ملغ MPA أو 3C.C من شكل 250 ملغ بالطريق العضلي العميق.

ـجب أخذ الحقنة الأولى في اليوم الخامس من الدورة. تؤخذ الحقن التالية بصورة دقيقة ـكـل 3 أشـهر في الحالـة الـتي تـستمر فـيها دورة منـتظمة، يعطـى MPA أيـضاً في الـيوم خـامس.

ـ فعالية مخطط الإعطاء هذا كبيرة جداً، بما أن قيم الفشل قريبة من 0.25 من أجل 100 AF. كما يمكن استخدام حقن نصف سنوية 300 ملغ مع موثوقية مجاورة لـ 1.7% AF. في حال الفشل، لم يلاحظ أي تأثير ماسخ أو مذكر لـ MPA على ناتج الحمل.

التحمل والتأثيرات الجانبية:

تلاحـظ أعراضـاً مـتعددة واعتـيادية بالنـسبة لمـنع الحمـل الهرمونـي بتواتـر 2% تقـريباً: ولاسيما الاضطرابات الهضمية والكلف والارتكاسات التحسسية وآلام الرأس.

لم تثبت مـسؤولية MPA في حـدوث فـرط التوتر الشرياني أو الحوادث الصمية-الخثرية، ولكـن يجـب اسـتخدام هـذا البروجسترون بحذر في حـال الـسوابق الفردية من هذا النوع. كمـا يجـب ملاحظـة أن ميدروكـسي بروجـستيرون أسـيتات هـو البروجـسترون الوحـيد الـصنعي مـن مجمـوعة الـبريغنان والـذي يبدي خواص أندروجينية النمط. وبالتالي يوجد خطر تأثيرات استقلابية بيولوجية ولاسيما على مخطط الشحوم.

يجـب أن نُقـر دون شـك إمكانية التطور التدريجي لفرط توتر شرياني وكذلك زيادة الوزن بآلية مـا زالـت نظـرية ولكـنها مـرتبطة دون شـك مـع نقـص الـتحمل الغلوكـوزي وفـرط إنـسولين الـدم الـتي يحرضها MPA. تبدأ زيادة الوزن التي لا تتجاوز 3% في أكثر من ثلثي الحالات بالثبات بعد 3 أشهر أو 6 أشهر.

تتمثل التأثيرات الثانوية الاعتيادية بشكل أساسي بالإضطرابات الطمثية بسبب اللاإباضة والتغيرات البطانية الرحمية التي يحرضها MPA.

تـتغير طبيعة اضـطراب الـدورة في نهايـة الـدورات: خطـر Spotting أو الـنزوف الطمـثية ذات الغـزارة المفيدة الـتي تحـدث في الـبداية وتـتناقص عند تكرار الحقـن، ويزداد احتمال

انقطاع الطمث تدريجياً. إن خطر النزوف الشاذة 77% في نهاية ثلاثة أشهر و69% في نهاية السادس وينخفض إلى 47% في نهاية 12 شهر.

خلال الأشهر التي تلي الحقن الأول، تحدث اضطرابات طمثية لدى امرأتين من كل ثلاثة، وفي نهاية 9 أشهر من المعالجة، ستحدث هذه الاضطرابات لدى 3 نساء من كل أربعة. ثم تزداد النسبة المئوية لانقطاع الطمث تدريجياً عند استمرار الحقن.

على المستوى العملي، لا يمثل انقطاع الطمث أي سيئة طبية، وإن قبوله مسألة نفسية حيث يرتبط بضمور عميق في بطانة الرحم بسبب MPA. لا يتطلب أي معالجة ولكن قد يؤدي لنزوف بطانية رحمية منتظمة التي تعالج بالإستروجينات الدورية (50 مكغ ايتنيل إستراديول يومياً لمدة 4 أيام) أو بـ E.P التعاقبي.

ولكن الأمر ليس كذلك بالنسبة للحوادث النزفية المزعجة من حيث حدوثها أكثر من غزارتها. وتعالج في البداية بالمقويات الرحمية والأدوية المخثرة. وعند الفشل يجب استخدام الإستروجينات بشكل دوري لجعل بطانة الرحم تنزف بشكل منتظم، والتي كانت تضمر وتنزف بشكل غير منتظم.

ويفضل غالباً إعطاء E.P المتحدة ذات المناخ البروجستروني عالية الجرعة والتي تحث ضمور بطانة الرحم وبالتالي انقطاع الطمث الذي لا يطرح مشكلة علاجية. نادراً ما تتطلب غزارة النزف الاستعانة بالإستروجينات المتحدة الحقنية، وبالتجريف في حال الفشل.

عكوسية الطريقة:

مثلت لوقت طويل الأمر الرئيسي غير المعروف: لوحظ أن فترة منع الحمل العفوي بعد الحقنة الأخيرة طويلة، وكذلك انقطاع الطمث المحرض بـ M.P.A. بينت دراسات حديثة أن المركب لا يؤدي إلى تبدل مستمر في المستوى الوطائي - النخامي أو المبيضي حيث بينت المعايرات البلازمية لـ M.P.A أن الإباضة وانقطاع الطمث المديد بعد إيقاف المعالجة كانت ناتجة عن القيم البلازمية للمركب التي تبقى مرتفعة جداً لوقت طويل بسبب الامتصاص البطيء للمادة في مكان الحقن.

تحدث عودة الخصوبة السابقة عفوياً بشكل ضعيف بعد اختفاء M.P.A من الدوران بفترة لا تتجاوز 8 أشهر عن آخر حقنة وهي فترة مستقلة عن العدد الكلي للحقن السابقة. ولكن في هذه الفترة، فإن قيمة الحمل بعد إيقاف M.P.A مشابهة للقيمة التي تلي إيقاف مركبات العلاجية الأخرى.

الاستطبابات:

لهذه الطريقة المانعة للحمل فائدة رئيسية: علاوة على فعاليتها، وهي البساطة الشديدة في إعطائها ومراقبتها عند حدوث الأخطار الأولى للنزف الطمثي. أما سيئتها الرئيسية فتتمثل باضطرابات الدورة التي تحرضها، وبشكل خاص انقطاع الطمث على المدى الطويل. تفسر هذه الأسباب نجاح الطريقة في البلدان النامية.

أما في البلدان الأوروبية، فإنه يمكن إعطاء هذا النوع من منع الحمل، ولنفس الأسباب، خاصة في وسط الاضطرابات النفسية. من المؤكد أن اضطرابات الدورة تمثل لدى الناس العاديين سيئة كريهة لدى الكثير من العائلات.

VIII. منع الحمل بعد الجماع:

أدخل منع الحمل بعد الجماع مفهوماً جديداً في مجال تنظيم الولادة. لا يتعلق الأمر بمعالجة واقية مصممة لمنع الحمل مهما كانت الحياة الجنسية الحقيقية للمرأة. ولكنه يهدف إلى أن لا يتدخل المركب المانع للحمل إلا بعد الاتصال الجنسي، بعد كل اتصال، وفقط في حال الاتصال الجنسي حيث تشكل "حبة جميع الأيام التالية" هذه ذات القاعدة الإستروجينية أو البروجسترونية أو مركبات أخرى موضوع العديد من الدراسات، ولكن لم توضع في الاستخدام. لا تحصل الفعالية الكافية إلا في حال الجرعات المرتفعة التي تؤدي إلى اضطرابات هامة في الدورة. وبالعكس فإن الجرعات الأقل أحسن تحملاً ولكنها ذات فشل غير مقبول.

بالمقابل، يوجد منع حمل بعد-إباضي يمكن تحقيقه بآلية مشابهة: عندما تحدث العلاقة في الفترة حول الإباضة، يمكن منع التعشيشْ المحتمل بالامتصاص الشديد للستيروئيدات.

أ. الإستروجينات:

إن آلية التأثير ما زالت خاضعة للنقاش، وربما تكون متعددة: تحقق الإستروجينات التي تتدخل في فترة الحياة الحرة للبيضة الملقحة أو الحمل الذي يمتد بين التخصيب البوقي (اليوم '14-'15 من الدورة) والانغراس الرحمي (اليوم '23-'28 من الدورة) كبحاً للبيضة حقيقياً تم التعرف على العديد من مكوناته:

- **تسريع العبور البوقي للبيضة الملقحة** التي تدخل بشكل مبكر في تجويف الرحم ولا تستطيع الانغراس في مخاطية غير كافية.

- **اضطراب المصرة الكاذبة الرحمية-الأمبولية.**

- **انخفاض هام في الإفراز اللوتيني الإستروجيني والبروجستروني**، انحلال لوتيني عكوس بإعطاء موجهات الأقناد المشيمية (HCG).

- **تأخير نضج بطانة الرحم**، تستمر فجوات غليكوجينية قاعدية بعد اليوم الرابع من الإباضة. تتسابق جميع هذه التأثيرات لإحداث اضطراب في الأحداث التالية للإباضة التي تؤدي لعدم الإنغراس وبالتالي منع التعشيش.

يجرى **استطباب منع الحمل** بالنسبة لاتصال جنسي واحد في الفترة السابقة أو التالية مباشرة للإباضة، وهذه حالة الاتصالات الطارئة لدى امرأة دون مانع حمل (اغتصاب، العلاقة الجنسية الأولى) أو التي تتدخل في الفترة غير المحمية لدى امرأة تتناول مانع حمل (تغيير الطريقة بعد الولادة، بعد الإجهاض). يجب أن يبقى الجماع وحيد لأن امتصاص الإستروجينات لا يحمي ضد الحمل أثناء الإباضة التي تتأخر أحياناً أثناء الدورة أكثر من المعتاد.

تتغير **الجرعة الفعالة** بحسب المركب المستخدم: الجرعة الضرورية اليومية فموياً 5 ملغ يتنيل إستراديول و50 ملغ دي إيثنيل ستيلبيسترول diethylstilbestrol أو 30 ملغ من الإستروجينات المتحدة.

يجب أن تستمر هذه الجرعة اليومية 5 أيام متعاقبة. يجب أن يتدخل الإعطاء الأول إذا أمكن خلال 24 ساعة من الاتصال، وفي جميع الأحوال قبل 72 ساعة. وعند تأخر الإعطاء نستطيع الحصول على نتيجة بالاستعانة بالإستروجينات المتحدة الحقنية بواقع أمبولة وريدية يومياً لمدة 3 أيام متتالية.

إن فعالية منع الحمل بعد الإباضي الذي يستخدم لدى النساء اعتباراً من عام 1966 واضحة جداً. ويستخدم في هذه الشروط: A.F أقل من 3% ولكنها تنخفض بشكل سريع عندما تخل الجرعات بالمخطط أعلاه. يتابع الحمل مسيره الطبيعي ولم يبلغ عن شذوذات لدى الأطفال الذين ولدوا في حال الإخفاق. إن القيمة المرتفعة بشكل غير طبيعي لـ GEU (الحمل خارج الرحم)، الذي أشير إليه، ليست إلا وهمية.

إن التأثيرات الجانبية للإستروجينات شديدة في هذه الجرعات العالية بالتأكيد: نلاحظ بشكل خاص حدوث غثيان في أكثر من نصف الحالات، يتبعه إقياءات تلزم في حال كونها مبكرة إعطاء آخر. تنقص الإستروجينات المتحدة التي تعطى عن طريق الفم حدوث هذا التأثير الثانوي. وإنه لأمر اعتيادي أن تأخذ الدورات التالية طابعاً نزفياً عكوسياً عفوياً.

توجد مضادات استطباب لهذا التناول الشديد للإستروجينات: يتعلق الأمر بشكل خاص بالأمراض القلبية-الوعائية والاضطرابات المائية الشاردية.

ب. الإسترو- بروجسترونات estroprogestatifs:

يمكن تحقيق منع حمل فعال بعد جماعي بمشاركة 50 مكغ إيثنيل إستراديول و0.5 ملغ نورجيستريل norgestrel. يجب أخذ مضغوطتين بعد ساعتين. عن قيمة فشل هذه الطريقة مشابهة للمعالجات الإستروجينية، وبتأثيرات جانبية أقل بكثير، بسبب الجرعة

الضعيفة للهرمونات الممتصة. ولذلك يجب تفضيل هذه الطريقة. وأن تستبدل البروتوكول الإستروجيني الكلاسيكي.

ج. ستيروئيدات أخرى، استخدمت في هذا الاستطباب:

- إن لتناول الدانازول، بواقع 400 ملغ مرتين بفاصل ساعتين، تأثيراً جيداً مانعاً للحمل، بشرط بدء المعالجة خلال 12 ساعة التي تلي العلاقة. تبدو فعالية هذا المخطط العلاجي مشابهة للمعالجة الإستروجينية أو الإسترو-بروجسترونية مع تأثيرات جانبية أقل.

- كما يمكن استخدام mifepristone (RU 486) بجرعة 100 ملغ مرتين يومياً لمدة 4 أيام بفعالية مشابهة.

- لنتذكر أنه يمكن تحقيق منع الحمل بعد الجماع باستخدام جهاز داخل الرحم، في حال عدم وجود مضادات استطباب.

عملياً، عند وجود استطباب، يجب تطبيق الطريقة بتبصر، حيث يجب تقدير العناصر الأساسية التالية:

- الاستفسار عن تاريخ الدورات، والطول الاعتيادي للدورة وتاريخ بدء العلاقة الجنسية وخاصة كونها وحيدة، مع تذكر أن الإباضة تتدخل في اليوم 12'-14' قبل التاريخ المفترض للدورات مهما كان طول الدورة.

- التحقق إذا أمكن من وجود النطاف الحية في الإفرازات العنقية.

- طلب إنشاء منحنٍ حراري يظهر الإباضة خلال الدورة. ينصح بعض المؤلفين بإعطاء جرعة إستروجينية حتى عندما يسبق الجماع الانزياح الحراري بعدة أيام، لأن فترة حياة النطاف في الإفرازات التناسلية الأنثوية يمكن أن تكون طويلة جداً. لا ينبغي إعطاء الإستروجينات إلا فترة الانزياح الحراري، وليس بعد العلاقة مباشرة. يؤدي هذا الإعطاء منهجياً إلى انخفاض الحرارة القاعدية، ولا ينبغي حصول أي علاقة قبل مجيء الطمث.

- أظهـرت الملاحظـة المكـثفة لهـذه العناصـر المخـتلفة أن الاسـتعانة بمـنع الحمـل بعـد الجماعي غير مفيد في 2/3 الحالات تقريباً.
- إن منع الحمل الإباضي، الفعال بشدة عند استخدامه بشكل صحيح، مفيد بالتأكيد وتجعل منه خواصه الملزمة (اتصال وحيد، خلال الفترة حول الإباضية، ضرورة تناول جرعات عالية من الإستروجين لعدة أيام) طريقة للنجدة والعون الاستثنائي.

الفصل الخامس عشر

الشعرانية

يقصد بالشعرانية فرط نمو الأشعار لدى المرأة. لا تمثل الشعرانية بالمعنى الدقيق، إلا إحدى الدرجات الثلاثية لفرط نمو الأشعار الأنثوية. نميز بحسب تزايد درجة الأهمية :

- **فرط الأشعار البسيط**: اشتداد نمو الأشعار في المناطق المشعرة بشكل طبيعي لدى المرأة.
- **الشعرانية**: ظهور نمو شعري في المنطقة الجرداء لدى المرأة، وتسمى هذه الأشعار (الخصوانية) بسبب كثافتها. عندما تصبح هذه الشعرانية هامة للنقطة التي نتكلم عن الشعرانية الذكرية، فنحن أمام تذكير شعراني.
- **التذكير Virilisme**: الذي يضم بالإضافة للذكورة الشعرانية علامات أخرى لتذكير العضوية الأنثوية.

سنعالج في هذا الفصل جميع اشتدادات الشعرانية الأنثوية مهما كانت درجتها لأنها تطرح نفس المشكلات. تتأثر المرأة المصابة بهذا الشذوذ، الذي لا يشكل خطورة بحد ذاته، سواء على المستوى الرمزي أو التجميلي. ولذلك فإن بعض المريضات مستعدات لكل شيء في سبيل التخلص من هذه المشكلة. أما الطبيب فالأمر عنده مختلف : أيشكل هذا الشذوذ تعبيراً عن خلل غدي صماوي أم لا؟ وفي الحالتين ماذا أفعل لتلك المرأة؟

1. عوامل الشعرانية:

يحمل الجسم البشري على كامل سطحه جريبات شعرية، وهي ملحقات بشروية تتغير كثافتها بحسب المنطقة. ولكن، لدى كل من الجنسين، ينتج نمو الأشعار عن عنصرين رئيسيين هما العوامل المؤثرة (المحرضات والمثبطات) من جهة، وحساسية الجريبات الشعرية لهذه العوامل من جهة أخرى.

1) الحساسية النسيجية:

تتعلق بعدد من العناصر:

1) الكمون والاستعداد الوراثي: توجد عوامل إثنية لنمو الشعر: وهي أكثر صمتاً لدى العرق الأحمر والأصفر مقارنة بالأعراق الأخرى. من جهة أخرى من المعروف أن النساء السمراوات من النمط المتوسطي لديهن ميول ملحوظ لشعرانية وافرة. كما يوجد داخل المجموعة الإثنية نفسها، بين الرجال البالغين اختلافات كبيرة في نمو الأشعار: حتى عندما يكون النمو المحتمل للحية أعظمياً، فإن سطح منطقة نمو الشعر وكذلك قطر وكثافة الأشعار يرتبط بشكل وثيق بالاستعدادات الوراثية. إن عد الحساسية النسيجية للأندروجينات لدى المرضى الذين لديهم خصى مؤنثة (تناذر Morris) ذو منشأ وراثي أيضاً.

2) الاختلافات الناحية في درجة وطبيعة الاستجابة النسيجية:

توجد عتبات حساسية مختلفة للعوامل المؤثرة، بين المناطق المختلفة المدعوة لتتطور الشعرانية لديها. تظهر الشعرانية التستوئيدية (من التستسيرون) في مستوى الإبط والعانة لدى الرجل قبل شعرانية الوجه كما توجد اختلافات في الحساسية بالنسبة في نفس المنطقة المشعرة. أما الأشعار الإبطية، فتظهر الأشعار الخصوانية في البداية في مركز الكتلة الشعرية المستقبلية. في مستوى الوجه، تظهر الأشعار في البداية في زاوية الشفتين وعلى الذقن وعلى الوجه قرب الأذنين. ويلاحظ نفس هذا التوالي في تطور الشعرانية الأنثوية. و على العكس بعض الأشعار قليلة الحساسية للعوامل المؤثرة مثل الأهداب، والرموش، وأشعار الساعد والساق وشعر الرأس الذي يمثل خاصة سنعود إليها.

3) العمر:

من الثابت أن حساسية الجريبات الشعرية تتغير مع العمر، حتى عند الأخذ بعين الاعتبار تغيرات الوسط المحيط أثناء شيخوخة العضوية. لدى الرجل، تقل كثافة أشعار العانة قبل اللحية بكثير. كما تظهر أشعار تستوئيدية مع العمر في المناطق التي كانت محرومة منها كما في صيوان الأذن. وأخيراً، لدى الأنثى، تحدث زيادة كثافة تدريجية لبعض الأشعار، مما يؤدي إلى ظهور أشعار تستوئيدية على الوجه في عمر معين. تبدي نسبة كبيرة من النساء في سن اليأس مثل هذه الأعراض دون أن نستطيع أن نتهم اضطراباً غدياً صماوياً مرافقاً.

تمارس العوامل المحرضة والمثبطة تأثيرها على استقبالية الجريبات الشعرية، مع تغيراتها بحسب الأشخاص ولدى نفس الشخص بحسب المنطقة والعمر. وبالتالي فإن كل عامل معتبر سيكون له تأثيرات ذات شدة متغيرة جداً حسب الأشخاص.

2. العوامل المؤثرة:

يمكن تصنيفها في مجموعتين، لها تأثيرات متعاكسة:

1) العوامل المثبطة:

تكبح النمو الشعري، وهي ذات طبيعة مختلفة:

- **غير هرمونية:** بعضها سام (معالجة كيماوية)، بعض الإصابات (التيفوئيد) يمكن أن تؤدي إلى تساقط الأشعار مختلف الدرجة.

- **هرمونية:** يترافق نقص نشاط الدرق بشذوذات في الأشعار والبوارز الأخرى من الجلد Phanère.

بالمقابل، فإن سقوط الأشعار الذي يرافق قصور الكورتيزونية أو قصور النخامى هو تالٍ في الحقيقة لانخفاض مواقت في الوظيفة الأندروجينية.

2) العوامل المحرضة:

تقتصر على الوظيفة الأندروجينية التي تتحكم بأهمية الشعرانية في الحدود التي تثب الحساسية النسيجية.

يحدث هذا التحريض بتواسط التستوسترون (T)، الأندروجيني المفرز الأقوى بيولوجي يرتبط 95% من التستوسترون الواصل إلى المستوى النسيجي مع بيتا غلوبولين بلازمي مثل T.E.B.G (الغلوبولين الرابط للإستروجين-التستوسترون) أو S.B.G (غلوبولين الرابط للجنس) وبشكل أضعف مع البري ألبومينات.

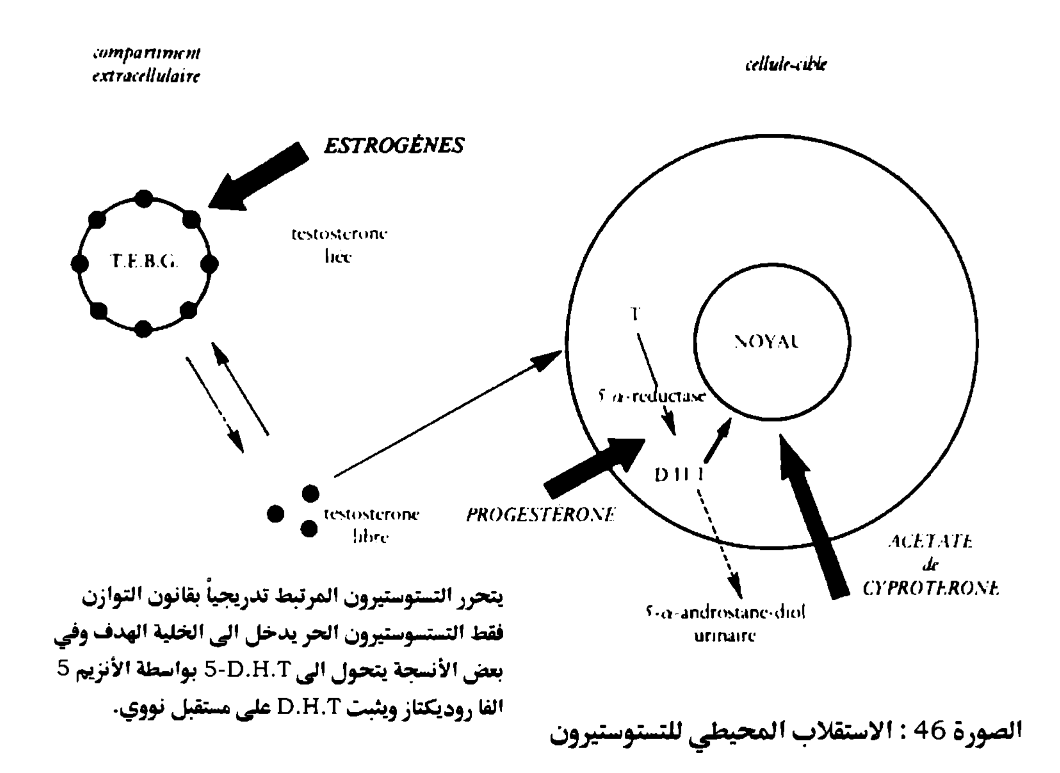
يمثل التستوسترون البلازمي الحر، أو 5% المتبقية، الجزء الفعال بيولوجياً، يتحرر التستوسترون المرتبط من بروتينه الحامل بشكل مرافق لاستهلاك الجزيئة الحرة وفق قوانين التوازن.

يتميز T.E.B.G بنوعية شديدة وله ألفة شديدة تجاه 17-بيتا هيدروكسي ستيروئيد التي يربطها بقوة. وبالتالي فإن الألفة المساوية لـ 1 بالنسبة للإستراديول تساوي 2 بالنسبة لتستوستيرون T و6 بالنسبة لـ D.H.T. تتثبت هذه الستيروئيدات الثلاثة على نفس مواقع الارتباط. بما أن قوة الارتباط لدى المرأة مع S.B.G هي 14 نانوغرام/مل من البلازما وتركيز تستوسترون الدم الوسطي 0.4 نانوغرام/مل، فإنه لا يتم إشباع البروتين ويستطيع أن يستعمل الجزيئة الحرة الفعالة بيولوجياً لحسابه الخاص. يجب الإشارة أن قيمة S.B.G وقدرة الارتباط به معتمدة على الهرمونات، حيث ترتفعان بالإستروجينات والهرمونات الدرقية، وتنخفضان بالأندروجينات والكورتيكوئيدات. لنلاحظ أخيراً بأن تقييم القيمة البلازمية للتستوسترون يعتمد على مجموع الجزء الحر والجزء المرتبط بـ S.B.G ولن تتغير بالمتغيرات المرتبطة بذلك.

في مستوى بعض النسج الهدف (الحنجرة، الكلية، العضلات)، يؤثر التستوسترون مباشرة.

في مستوى النسج الهدف الأخرى (الجلد بشكل خاص)، يجب على التستوسترون أن يتحول إلى 5-دي هيدروتستوسترون D.H.T بواسطة 5-ألفا-ريدوكتاز، حيث يمثل

D.H - الوسيط الهرموني الحقيقي الفعال في المستوى النسيجي الجلدي. وبالتالي يعتقد
ـ الغياب الخلقي لهذا الإنزيم مسؤول عن تناذر موريس (الصورة 46).



الصورة 46 : الاستقلاب المحيطي للتستوستيرون

قد أمكن تحديد ما يلي لدى المرأة البالغة :

1. الإفراز الأندروجيين ذو المنشأ القشري-الكظري هو التالي:

- دلتا 4-أندروستينوديون Δ-4-Androstenedione : 2 ملغ/24 سا
- دي هيدروإيبياندروستيرون Dehydroepiandrosterone : (D.H.A) 10-5 ملغ/24 سا.
- سلفات SDHA) DHA) 15-10 ملغ/24 سا.

إن المعطيات المتعلقة بإفراز التستوسترون متناقضة.

2. يتمثل الإفراز الفيزيولوجي للأندروجينات من اللحمة المبيضية بما يلي:

- بشكل أساسي: Δ4A: 1 ملغ/24 سا.
- آثار من التستوسترون: 0.1-0.5 ملغ/24 سا (الإفراز أعظمي في لحظة ذروة LH).
- بعض DHA وبكميات ضئيلة.

إن الإفراز الغدي الصماوي ليس المصدر الوحيد للأندروجينات البلازمية. في الحقيقة، في عدد معين من النسج المحيطية (البلازما، الجلد، الكلية، الكبد) أجهزة إنزيمية قادرة على استقلاب الستيروئيدات ذات 19 كربون حيث يحتوي الجلد على سبيل المثال على 3 بيتا-هيدروكسي ستيروئيد أوكسيدو-ريدوكتاز وإيزوميراز يسمح بتحول DHA إلى تستوستيرون T، وكذلك على 5-ألفا ريدوكتاز يؤدي للحصول على الدي هيدروتستوسترون (DHA) اعتباراً من تستوستيرون T. يسمح المستقبل الشعري-الزهمي من جهته بانقلاب عكوس لـ Δ-4 إلى تستوستيرون T. إما أن يستخدم الستيروئيد المتشكل بالانقلاب المحيطي في مكانه أو يعود إلى البلازما.

بالنتيجة:

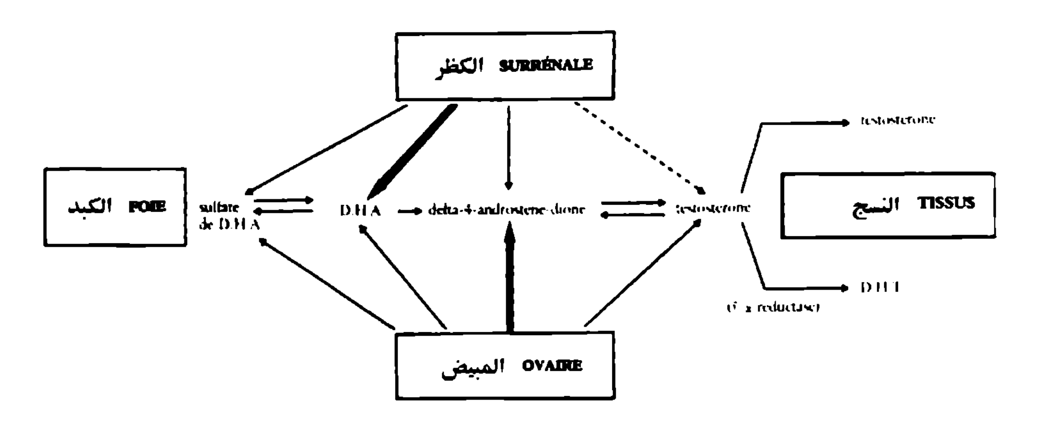
1. لا يعني وجود هرمون في الدم أنه أفرز كما سبق: وقد يفرز بشكل كامل أو يشتق في جزء كبير من الانقلاب المحيطي لهرمون آخر (الذي قد تكون فعاليته البيولوجية مختلفة) أو، لم ينتج إلا عبر الانقلاب المحيطي فقط وهذا نادر.

2. لا تأتي الأندروجينات فقط من نسج إفرازية مختلفة، وإنما يمكن أن تبدأ اصطناعها الحيوي في نسيج أولي وتذهب لتنهيه في آخر.

إن الأندروجين البلازمي الرئيسي لدى المرأة هو Δ-4-A. يأتي التستوسترون الجائل منه بنسبة 70% وDHT بنسبة 80%.

يبدو أن المبيض والكظر يساهمان بنفس الطريقة في التركيز الدموي لـ Δ-4-A وT وDHT وDHA، في حين أن S.D.H.A ذو منشأ كظري بنسبة 80% (الصورة 47).

- منشأ التستوسترون معقد بشكل شديد :



الصورة 47 : الإنتاج الإندروجيني عند المرأة

يفرز كل من المبيضين والكظر بين نفس الأندروجينات لكن بنسب مختلفة

- يفرز بشكل خاص من الأقناد (السداة وخلايا النقرة المبيضية) وربما بكميات صغيرة من قبل الكظر.

- كما يأتي من تحول الأندروجينات الضعيفة إلى تستوسترون، وهي سلائف تستوسترونية حقيقية. تفرزها الأقناد أيضاً (دلتا-4-أندروستينوديون أو دي هيدرو-إيبي-اندروسترون) حيث يتم هذا التحول في مستوى بعض النسج ولكن أيضاً في مستوى الكبد بشكل أساسي.

- وأخيراً، تستطيع المستقبلات النسيجية للأندروجينات أن تتحول هي نفسها إلى تستوستيرون من الأندروجينات ضعيفة.

وتستطيع الأندروجينات ، في حالات معينة ، أن تتحكم باستخدامها الخاص :

- فمن جهة تؤدي زيادة تركيزها البلازمي إلى انخفاض اصطناع وقدرة الارتباط بـ S.B.G وبالنتيجة ، زيادة الجزء الهرموني الحر الفعال.

- ومن جهة أخرى ، فإن التستوسترون قادر على تحريض جهاز إنزيمي يزيد من استقلابه الخاص (بشكل خاص 5-ألفا-ريدوكتاز). يجب ملاحظة أن هذه الفعالية الإنزيمية ، إذا كانت محرضة من قبل التستوسترون ، فإنها لا تعتمد مباشرة على التستوسترون ، ويمكن أن تستمر حتى عندما تنخفض قيمة الهرمون الحر الفعال.

بسبب هذه الأصول والتفاعلات المعقدة جداً ، فإننا نفهم لماذا لا تستطيع المعايرات الهرمونية الأكثر دقة أن تعطي انعكاساً دقيقاً للتأثير الهرموني الحقيقي في مستوى المستقبل (والجريبات الشعرية بشكل خاص):

تتضمن معايرة 17-سيتوستيروئيدات البولية القسم الرئيسي من المستقبلات المشتركة لجميع الأندروجينات ، مهما كانت قوتها البيولوجية الحقيقية في العضوية. و من المستحيل تحديد النسبة المئوية الناتجة من الأندروجين الوحيدة الفعال جداً.

- تقترب معايرة التستوسترون البلازمي بشكل أكثر من قيم التستوسترون الموجودة في العضوية. ولكنها لا تحدد سلفاً منشأها ولا وجهتها ، حيث يستقلب جزء من التستوسترون المفرز نفسه في مستوى الكبد إلى أندروجينات ضعيفة أو ستيروئيدات أخرى قبل أن تمارس أقل تأثير حيوي.

حتى هذه المعالجة الدقيقة لا تسمح بالحكم على التأثير الأندروجيني النسيجي الحقيقي ، ومن هنا تبدو أهمية معايرة المؤشرات الأخرى مثل Δ-4-A وTEBG ونواتج هدم D.H.T والأندروستينوديولات androstanediols البلازمية والبولية.

حالة خاصة: شعر الرأس:

شعر الرأس هو شعر لا يعتمد ، إذا لم يعتبر شعراً جنسياً ، و لا يعتمد بشكل كامل على العوامل الوراثية. وخلافاً لما يحدث لبقية الأشعار ، فإن اضطرابات نمو شعر الرأس تتجلى بالتساقط "صلع" وليس بالنمو الشديد.

- **العوامل الوراثية رئيسية:** يوجد شعر الرأس منذ الولادة ، ويمكن أن يتطور بعيداً عن بيئة أندروجينية فيزيولوجية ، على سبيل المثال لدى الشخص المخصي كما أن

ـصلع الاعتيادي هو أمر وراثي وعائلي لدى الرجل حيث تكون الجزيئة الأندروجينية ـبيعية، ويصيب مناطق معينة من شعر الرأس (الجبهي، القذالي) وهو غير موجود لدى ـرأة إذا استثنينا المشكلات الخاصة جداً التي تطرح لديها.

- تلعب **البيئة الأندروجينية** دوراً معيناً في نمو الشعر، ولكنه يبقى صامتاً في الحالة ـفيزيولوجية. يمكن أن ينجو الرجال المخصيون في الولادة من الصلع والذين تهددهم ـوابقهم العائلية، ويعتبر الصلع الذكري الاعتيادي في الحقيقة ناتجاً عن التأثير لأندروجيني على أرضية مهيئة وراثياً.

يتأكد دور التستوسترون هذا في الباثولوجية لدى المرأة، التي ليس لديها ميل وراثي للصلع إذ يمكن أن تحرض القيم المرتفعة للأندروجينات لديها تطور صلع ذي خواص وتوضع ذكريين.

بالنتيجة:

مهما كان الجنس: فإن شعرانية منطقة من الجسم ناتجة عن تأثير البيئة الهرمونية (وبشكل أساسي الأندروجينية) على العوامل الوراثية القاعدية. ونميز، بحسب الأهمية المتعاقبة للعناصر المختلفة:

- **الأشعار البنيوية**: الأهداب، والرموش، والساق والساعد، وهي غير معتمدة على الهرمونات عملياً، وبالتالي فإنها لا تتأثر إلا بالشذوذات الأندروجينية الهامة جداً نسبياً، ويصنف شعر الرأس في هذه الفئة:

- **الأشعار ثنائية الجنس**: وهي حساسة بشدة للأندروجينات، ولهذا فهي تظهر لدى الجنسين عند البلوغ: الإبط والمثلث الحوضي السفلي ذو القاعدة العلوية الأفقية.

- **الأشعار الجنسية الـتي تسمى ذكرية، الخصوانية**: أشعار قاسية ثابتة ثخينة لا تتطور إلا اعتماداً على تأثير الأندروجينات الأكثر قوة: البطن (المثلث العاني)، المنطقة حول الشرجية، الوجه الداخلي للفخذ والوجه العلوي للأطراف.

الشعرانية الأنثوية:

تنتج عن تأثير الأندروجينات الجائلة (وبشكل أساسي التستوسترون) على الجريبات الشعرية: وبالتالي فإنها تتعلق بقيمة هذه الأندروجينات من جهة، ومن جهة أخرى بالحساسية البنيوية لهذه المستقبلات.

تتغير بحسب العمر:

- **قبل البلوغ:** تحمل الفتاة شعرانية بنيوية. لا تحث الأندروجينات وبشكل أساسي ذات المنشأ الكظري أي تطور شعري، بما أن قيمتها أقل من عتبة الحساسية للجريبات الشعرية الأخرى.

- **بعد البلوغ:** وعلى امتداد كامل الحياة التناسلية، يضاف الإفراز الأندروجيني المبيضي إلى الأندروجينات الكظرية. ومع ذلك تبقى قيمة الأندروجينات أقل أهمية، ولكنها تصبح كافية لتحرض تطور أشعار المناطق الأكثر حساسية، والتي يسمح جهازها الإنزيمي باستخدام الأندروجينات الضعيفة أو سلائفها، مما يؤدي إلى ظهور الشعرانية ثنائية الجنس. بالمقابل، تبقى هذه القيمة غير كافية لظهور الأشعار الخصوانية (التستوستيرونية) في المناطق الشعرية المسماة مذكرة.

يقدر إنتاج التستوسترون لدى المرأة بحدود 200-400 مكغ/24 سا أو بمقدار أقل 20 مرة من الرجل. وأخيراً يجب ملاحظة نقطتين تفسرهما التغيرات الموضعية في الحساسية النسيجية:

- تسمح القيم الأندروجينية الضعيفة لدى النساء المهيئات بظهور الزغب (وليس الأشعار التستوئيدية) في بعض المناطق التي تسمى "ذكرية": الوجه والشفة العليا لدى النساء السمروات المتوسطيات على سبيل المثال، أو في بعض العائلات، ولا يحمل ذلك أي خاصة إمراضية:
- يمكن أن يوجد لدى بعض النساء أشعار معزولة من النمط الخصوائي في اللعوة الثديية أو الخط العاني. لا تشكل هذه الأشعار المرتبطة بتغيرات موضوعية ومعزولة

في الجريبات الشعرية، وليس لها أهمية إمراضية، ويؤكد ذلك قدمها وعدم تطورها.

- عند سن اليأس تصبح الوظيفة الأندروجينية، التي يدعمها الكظر والسداة المبيضية المحرضة بقيم LH ، متغيرة جداً من امرأة إلى أخرى، حيث تفسر زيادة الحساسية النسيجية للأندروجينات مع العمر ظهور شعرانية دون زيادة حقيقية في الوظيفة الأندروجينية. تتأثر النساء بنسب مختلفة في هذا العمر بفرط الشعرانية وبشكل خاص بحسب وسطهم (مدني أو ريفي)، حيث قد يتطلب فرط الشعرانية حلاقة متعددة.
- وأخيراً، مهما كان العمر، فإن العضوية الأنثوية تحتفظ بإمكانية النمو الشعر للجسم الذكري. وهذا يعني أنه عند ظهور قيم أندروجينية تفوق الحد الطبيعي بكثير لدى المرأة وتقترب من القيم الموجودة لدى الرجل، فإنها ستطور شعرانية في المناطق التناسلية الذكرية: وهذه الشعرانية تشتد في الحالات الأعظمية لتعطي تذكيراً شعرياً حقيقياً. كما تحرض الغدد الزهمية، والتي هي أيضاً مستقبلات أندروجينية، مما يؤدي إلى فرط إفراز الزهم وكذلك الحدوث الشائع للعد.

كما أن القيم المرتفعة بشكل غير طبيعي للأندروجينات، قادرة على تحريض تطور مستقبلات أندروجينية أخرى وبالتالي الوصول لأعراض الذكورة.

تتغير حساسية المستقبلات بحسب الأشخاص. وعلاوة على قوته البنائية التي تطور الكتلة العضلية الذكرية على حساب النسج الدهنية يحدث التستوسترون المتوافر بكميات كافية لدى المرأة:

- فرط اغتذاء الحبال الصوتية في الحنجرة، مما يؤدي ثخانة الصوت.
- فرط نمو في البظر مختلف الدرجة.
- ضمور الثدي سواء بسبب التأثير المباشر للأندروجينات على الغدة أو بسبب التداخل مع الإفرازات القندية.

- درجة معينة من الصلع الزهمي.
- تبدل في السلوك النفسي والجنسي، حيث يعتقد أن التستوسترون يزيد الشبق لدى الجنسين.

أخيراً، مهما كانت أهمية فرط الإنتاج الأندروجيني، فإنه يمكن أن يترافق باضطرابات في الإباضة سواء من حيث التأثير المباشر للأندروجينات على المبيض أم بالتثبيط المركزي (تلقيم راجع) لإفراز موجهات الأقناد بواسطة الأندروجينات المفرطة. تتظاهر هذه الاضطرابات سريرياً بقلة الطمث أو انقطاع الطمث الثانوي.

يمكن أن تتطور هذه الاضطرابات مهما كان منشأ الأندروجينات المفرطة، علاجي أم داخلي المنشأ.

التصرف التشخيصي والعلاجي:

لن نتطرق هنا إلا إلى الحالات الأكثر شيوعاً، الظهور الحديث لفرط الشعرانية لدى امرأة في فترة الفعالية التناسلية والمشكلات المتعلقة بالعمر الأصغر. عملياً، يجب البحث لدى هذه المرأة القلقة عن عدم انتظام في وظيفتها الأندروجينية.

آ. المرحلة السريرية:

وهي أمر رئيسي، لأنها تسمح بجمع عدد معين من العناصر الضرورية للاستقصاء:

1. يجب أن يعمل الاستجواب المرضي بدقة:

- زمن ظهور فرط الشعرانية وتطوره وأهميته وهو لا يمكن تقديره بشكل موضوعي إلا بواسطة إيقاع الشعرانية.
- وجود اضطرابات أخرى، ولاسيما اضطرابات الدورة أو السلوك النفسي و الجنسي.
- حالة الشعرانية لدى نساء العائلة.
- السوابق الشخصية ونمط المعالجة التي تتطلبها.

2. الفحص السريري الكامل، ولكنه يحدد بشكل خاص.

- أهمية الشعرانية، مقرها الدقيق وطبيعة الأشعار.
- المشاركة المحتملة للزهم والعد والصلع.
- عودة ظهور الكتلة العضلية الذكرية والدهنية، البحث عن إزالة التأنيث.
- الأعضاء التناسلية الخارجية (وبشكل خاص البظر) والأثداء.
- تقدر حالة الحنجرة عند الاستجواب بواسطة طابع الصوت.

إن هذه المرحلة السريرية ذات أهمية كبيرة جداً، لأنها تسمح بتمييز بعض الشذوذات. وفي نهاية هذه المرحلة توجد 3 احتمالات ممكنة:

أ. **طبيعة فرط الشعرانية واضحة:** إلى الدرجة التي ليس من الضروري معها متابعة الاستقصاء:

- بسبب خاصته السليمة: يمكن التعرف بسهولة على فرط الشعرانية البسيط البنيوي، الذي يشاهد كثيراً لدى النساء المتوسطيات، عن طريق مظهره وعدم تطوره وخاصته العائلية.
- بسبب طبيعته: يجب إثبات التذكير العلاجي بالاستجواب المتأني. وهو تالٍ في أغلب الأحيان لإعطاء الأندروجينات، وبشكل أساسي التستوسترون بجميع أشكاله. يجب الإشارة إلى أنه لا يوجد في الوقت الحالي أي استطباب للتستوسترون لدى المرأة (إلا في حالات نادرة جداً).

نادراً ما تكون البروجسترونات الصنعية المشتقة من 19-نورتستوسترون، سواء كانت وحيدة أو بشكلها الأستروجيني، مسببة، ولكنها يمكن أن تحرض تطور هذه الشذوذات عند إعطائها لفترة طويلة لدى النساء الحساسات بشدة. يتمثل الخطر الحقيقي بالبانيات الستيروئيدية ذات الصيغة القريبة من التستوسترون ذات التأثير الباني المعروف (البانيات الهرمونية). ومهما كان سبب الذكورة العلاجية، فإنها يمكن أن تصل لجميع الدرجات،

بحسب المركب المستخدم والجرعة وفترة الإعطاء وكذلك الحساسية الشخصية للمريضة. كما أن:

- تتأثر الفتاة الشابة غالباً بالمستحضرات البانية التي يمكن أن تحدث تبدلات حاسمة في الصوت قبل أن يلاحظ نموها الشعري.
- إن المرأة في فترة التناسل ضحية في هذه الأيام للنورستيروئيدات.
- إن المرأة بعد سن اليأس مهددة بالمستحضرات المديدة للتستوسترون التي لا تخفف مشاركتها الشائعة مع الستيروئيدات الأخرى أبداً من التأثيرات الثانوية.

يجب تجنب هذه المعالجة دائماً لدى المرأة، حيث إنه على الرغم من إيقاف المعالجة المتهمة، فإن تراجع الاضطرابات المتشكلة بسببها مشكلة كبيرة.

ب. طبيعة فرط الشعرانية واضحة، ولكن شدتها تتطلب إجراءاً دقيقاً.

يشير التذكير الكامل المتشكل بسرعة إلى وجود مصدر هام للأندروجينات. والمشكلة الوحيدة هي تأكيد هذا المصدر واكتشافه وإزالته مبكراً ما أمكن.

ج. **طبيعة فرط الشعرانية ليست واضحة**، يمكن أن يتعلق الأمر باضطراب خطير في بدايته أو بظواهر أكثر شيوعاً بكثير: يجب متابعة الإجراء التشخيصي للتوثّق من هذا.

ب. المرحلة نظيرة السريرية:

أمام فرط الشعرانية هذا، يجب تقدير القيم البلازمية للأندروجينات الأربعة الأساسية المفرزة لدى المرأة: التستوسترون، والأندروجينات الأضعف (دلتا A4 وDHA وSDHA). يمكن أن تظهر حالتان، إما أن تكون هذه القيم مرتفعة أو لا.

أولاً) يوجد فرط أندروجينية حيوي: عندما تكون قيم أحد الهرمونات الأندروجينية أو أكثر فوق القيمة الطبيعية. توجه طبيعة الأندروجين المفرط نحو الغدة المفرزة للستيروئيدات.

ا. **منشأ الأندروجينات المفرطة كظري:** لأن قيمة SDHA تزيد على 3600 نانوغرام/مل. نحن أمام إحدى حالتين مختلفتين:

1. ورم كظري مذكر: يجب التفكير بهذا الاحتمال في البداية من أجل استبعاده من البداية. سريرياً يمكن أن تحصل جميع الدرجات اعتباراً من الشعرانية حتى التذكير الأشد. مخبرياً، إن قيم SDHA متغيرة جداً وتتراوح من الزيادة المعتدلة حتى القيم التي تتجاوز 10000 نانوغرام/مل.

يتميز الإفراز الورمي بإفراز كميات شاذة من الستيروئيدات الأخرى "الإستروجينات". يجب تحديد موضع الورم بواسطة التصوير الشعاعي. أو التصوير الومضاني الكظري، أو التصوير الطبقي المحوري.

من الصعب أحياناً تمييز الأورام السليمة (الغدومات) عن الخبيثة (سرطانات موضع شك) بشكل قطعي، ولو نسيجياً، وقد يكون من الصعب تحديد الإنذار. المعالجة جراحية حتماً.

2. الشذوذات الإنزيمية للكظر: لا يتعلق الأمر بفرط تنسج كظري ولادي بالتثبيط الإنزيمي المطلق أو الهام حيث يتظاهر منذ الولادة أو الطفولة بفرط إندروجينية وشذوذات أخرى أكثر خطورة (تناذر فقدان الملح على سبيل المثال).

لدى البالغة، نحن بصدد شذوذات إنزيمية أكثر صمتاً بكثير. ولكنها **لا توقف اصطناع** الستيروئيدات الأخرى بشكل مميز حيث تزداد قيم SDHA بشكل معتدل وتترافق بشكل خاص بقيم مرتفعة لـ 17-هيدروكسي بروجسترون (OHP 17). و يرتفع الهرمونات الآخران بفعل ACTH وينخفضان بتأثير الديكساميتازون. نميز شذوذين متشابهين.

- فرط التنسج الكظري الخلقي الحقيقي: لكن الصامت الذي يكتشف بشكل متأخر، ويستدل عليه من زيادة OH-17-بروجسترون البلازمي. يتعلق الأمر بشكل ناقص الأعراض، يظهر قبل أو حول البلوغ.

- فرط أندروجينية كظرية سليمة دون ارتفاع **17-OHP** : حيث يبقى العوز الإنزيمي نظرياً. النقطة المشتركة المهمة هي من رتبة علاجية. ينخفض SDHA و17-OHP بالديكساميتازون الموصوف بواقع 1-2 ملغ/يوم. حيث يجب وصف الجرعة الأصغرية التي تحافظ لأمد طويل على الوظيفة الأندروجينية الكظرية في الحدود الطبيعية.

3. توجد بعض الحالات الخاصة :

- إن شعرانية متلازمة كوشنغ ليست إلا عرضاً مرافقاً عندما يكون فرط الكورتيزولية معزولاً ، وهي لا تدل إلا على إفراز موازٍ للأندروجينات تحت تأثير ACTH (في حالة داء كوشنغ ذي المنشأ المهادي-النخامي) أو بسبب الورم الكظري المسبب. ويعالج معالجة داء كوشنغ.
- فرط الكورتيزولية الناتج عن السمنة : من الشائع مشاهدة درجة معينة من الشعرانية مع ارتفاع معتدل في SDHA مع السمنة والتي يمكن أن تطرح مشكلة التشخيص التفريقي مع تناذر كوشنغ ناقص الأعراض. الكورتيزول نفسه طبيعي ولكن يمكن مشاهدة اضطراب في دورته اليومية (إيقاعه اليومي).

في الحقيقة، تنخفض قيم SDHA بواسطة الكبح بالجرعات الأصغرية من الديكساميتازون (الكبح الدقيق). وتعود عفوياً إلى القيم الطبيعية مع المنحني الوزني. ويبقى التفسير الفيزيوباثولوجي لفرط الكورتيزولية هذا غير دقيق.

- إن التناذر التنشؤي الكظري المذكر نادر جداً حيث يسبب إفراز مواد مشابهة لـ ACTH.

ب. منشأ الأندروجينات المفرطة مبيضي: بسبب وجود ارتفاع في التستوستيرون T وΔ-4-A وDHA الحر أو الثلاثة معاً. نجد أنفسنا أمام احتمالين، مع تذكر أن الأورام هنا نادرة جداً :

1. أورام مبيضية مذكرة : يتعلق الأمر بشكل خاص بالورم المذكر arrhenoblastomes أو الأورام المشتقة من خلايا السرة المبيضية (خلايا Berger). إن هذه الأورام التي تفرز

تستوسترون بشكل خاص ذات حجم متغير جداً، يمكن كشفها أحياناً بواسطة الجس
خوضي، تستقصى أحياناً بالإيكوغرافي، وكثيراً ما يكون التنظير الباطني ضرورياً
كشفها حتى إننا نلجأ الى استئصال المبيض.

ن هذه الأورام خبيثة بنسبة أعلى، وعلاجها الوحيد هو استئصال المبيض أحادي
لجانب عند إمكان ذلك.

2. **المبايض مضطربة الوظيفة**: تشكل الأغلبية العظمى من الحالات، مقابل ندرة لأورام. تكون المبايض كبيرة الحجم ذات قشرة مختلفة الثخانة ومتصلبة، تحمل تشكلات كيسية دقيقة مختلفة العدد. تعطي المبايض من هذا النوع جميع المظاهر الوسيطة الممكنة بين الطرفين المميزين لتناذر المبايض متعدد الكيسات I وII. وإن النقطة المشتركة لها هي اختلال وظيفتها سواء على المستوى خارج الغدي exocrine (لا إباضة أو ندرة الإباضة) أو على المستوى الغدي (اصطناع متزايد من الأندروجينات مقارنة مع الإستروجينات).

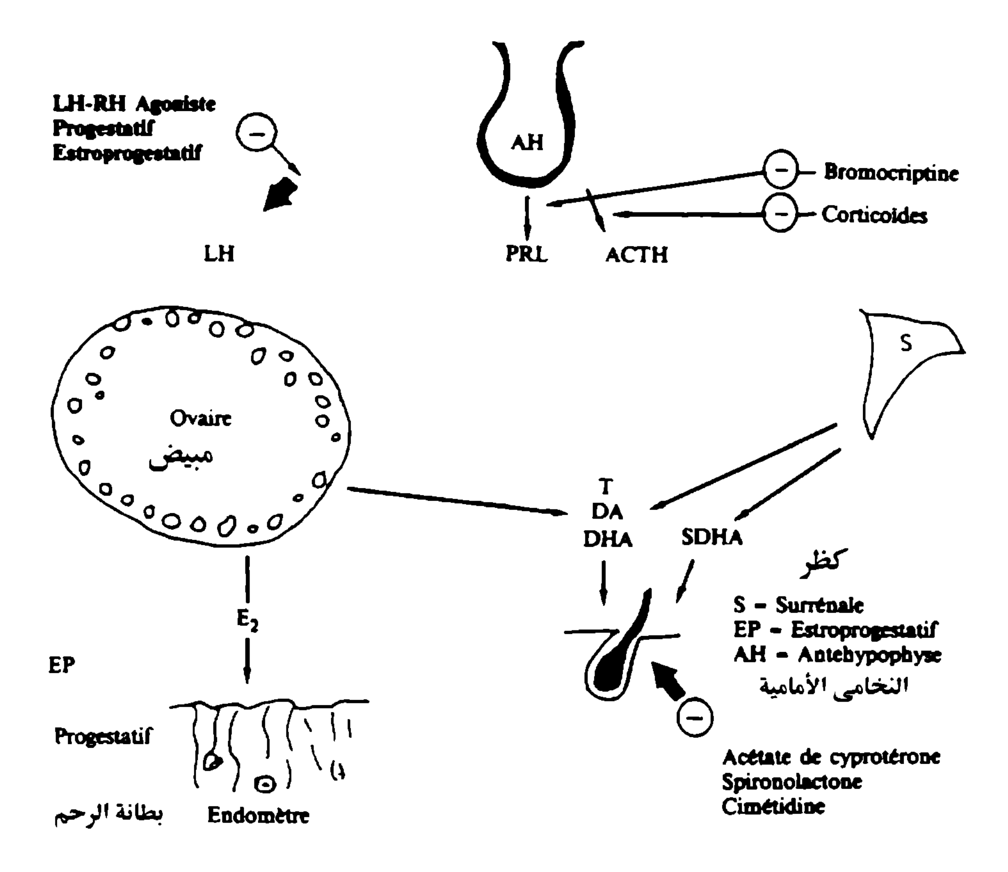
سريرياً: كثيراً ما يترافق فرط الشعرانية مع اضطرابات الدورة من نمط ندرة الطمث أو انقطاع الطمث الثانوي.

بيولوجياً أو مخبرياً: ما زال النزاع قائماً على أصل هذا التناذر: شذوذ في الأوامر المهادية-النخامية مع اضطراب في إفراز موجهات الأقناد، يصل لحد اللاإباضة وزيادة اصطناع الأندروجين من قبل السداة المبيضية؟ أو الشذوذات الإنزيمية في المبيض التي تشير إلى الشذوذ الذي نتعرف عليه في مستوى الكظر؟ ومهما كان الأمر، عندما تكون المشكلة المطروحة هي مشكلة الشعرانية (وليس العقم الناتج عن اللاإباضة المرافقة بشكل شائع)، تهدف المعالجة إلى وضع المبايض في حالة راحة لإيقاف إفرازها الأندروجيني.

ج. **منشأ الأندروجينات مختلط**: بسبب وجود زيادة في SDHA والأندروجينات "المبيضية" تشاهد مثل هذه الحالة بشكل أساسي في حالة المبايض متعددة الكيسات نمط I أو II، وتنطبق عليها نفس الاستراتيجية العلاجية.

معالجة فرط الأندروجينية ذات المنشأ المبيضي أو المختلط:

توجد طرق عديدة لإنقاص فرط الأندروجينية.



الصور 48 : مستوى التأثير الرئيسي للعلاجات المختلفة لسوء تصنع المبيض

الإسترو-بروجسترونات estro-progestatifs:

يشكل وصف الإسترو-بروجسترونات دون شك الطريقة الأنسب لحل أغلب المشكلات التي تعاني منها المريضة المتأثرة بـ PCO مع عدم وجود رغبة في الحمل. وتعدل الإسترو-بروجسترونات إفراز LH، وتخفض الحجم المبيضي، وكذلك فرط الأندروجينية المبيضي والكظري، وتؤدي إلى اختفاء فرط الإستروجينية وتؤمن تحكماً مُرضياً ببطانة الرحم.

ـسريرياً، الـدورات منـتظمة، تختفـي علامـات فـرط الأندروجينـية، يمكـن أن يـنخفض خمل الوزني بانخفاض الأندروجينات الجائلة.

قدوم البروجسترونات الـصنعية المـضادة لمـوجهات الأقـناد بقـوة والخالـية مـن الـتأثيرات لأندروجينية سمح بالحصول على إسترو-بروجسترونات فعالة، بالمشاركة مع جرعات ضـعيفة مـن الإيثـنـيل إسـتراديول (30-35 مكـغ)، كمـا سمحـت بإنقـاص مـضادات لاستطباب والتأثيرات الثانوية لهذا النوع من المعالجة.

البروجسترونات الصنعية (P.S) :

يسمح اختيار البروجـسترونات الـصنعية المضادة لموجهات الأقناد واللا أندروجينية معاً بإنقـاص إفـراز LH والأندروجيـنات. هـذا المخطـط الذي يوصف 21 يوماً من أصل 28، كمانع للحمل.

كانـت أسـيتات الميدروكـسي بروجـسترون دون شـك المركب الذي درس بالشكل الأكبر ضـمن هـذا الاستطباب. حيث يؤثر هذا الستيروئيد مباشرة في المستوى المهادي النخامي، وينقص إفـراز GnRH. ينخفض إفراز موجهات الأقناد مما يؤدي إلى تناقص هام في إنتاج الأندروجينات والإستروجينات. ينخفض إنتاج التستوستيرون وقيمته البلازمية في الوقت الذي تزداد فيه تصفيته الاستقلابية.

وتـنقص أسـيتات الميدروكسي بروجسترون اصطناع SBP، ولكن تعوض الزيادة الخفيفة في التستوسترون الحر الناتجة بانخفاض التستوسترون الكلي.

مماثلات LH-RH:

اسـتخدام ممـاثلات LH-RH، مهما كانت طريقة استعمالها، بعد التحريض البدئي يؤدي إلى انخفـاض في قـيم LH النخامـي، وكـذلك إلغـاء إفـراز المبـيض للأندروجيـنات، والإسـتروجينات أيضاً. بالمقابل، لا تتغير قيمة SDHA كظري المنشأ. تتضمن هذه المعالجة سيئة تحـريض نقـص إستروجينية عميق يتظاهر سريرياً بهبات حرارية ويطرح على المدى البعيد خطر تطور وهن عظام.

الكورتيزونات:

إن الكورتيكوئيدات تأثيراً كابحاً على الكظر وعلى فرط الأندروجينية المبيضي. إن المركبات الأكثر استخداماً هي البريدنيزولون والديكساميتازون.

المواد المضادة للأندروجين:

أ. لأسيتات السيبروتيرون

تأثير محيطي مضاد للأندروجين بتثبيطه لـ 5-ألفا ريدوكتاز والتنافس مع التستوسترون و DHT في مستوى المستقبلات الأندروجينية. كما يزيد أيضاً التصفية الاستقلابية للأندروجينات البلازمية بالحث الإنزيمي الكبدي. إنه سواء استخدم مفرداً أم بالمشاركة مع الإستروجينات فهو ينقص قيم LH. يمكن وصفه بعدة طرق:

- مفرداً بواقع 50 ملغ/يوم، لفترة 3 أسابيع من أصل أربعة. وهذا المخطط العلاجي مانع للحمل:
- بالمشاركة مع الإيثنيل إستراديول وأسيتات السيبروتيرون يشكل مشاركة حقيقية استرو-بروجسترونية، لأن هذه الجزيئة لها تأثير بروجستروني مشابه لتأثير أسيتات الميدروكسي بروجسترون. تحوي المشاركة التجارية لكل مضغوطة على 35 مكغ إيثنيل إستراديول و2 ملغ أسيتات السيبروتيرون.
- وفق المخطط التعاقبي المعكوس (مخطط Hammerstein) بالمشاركة مع 50 مكغ إيثنيل إستراديول لمدة 21 يوم/28، حيث تعطي أسيتات السيبروتيرون بواقع 100mg/يوم خلال العشرة أيام الأولى للمشاركة. حيث تسمح هذه المعالجة بالحصول على تأثير أقوى مضاد للأندروجين.
- تخفض أسيتات السيبروتيرون، بالمشاركة مع الإيثنيل إستراديول أو إستروجين آخر، القيم البلازمية للتستوسترون وΔ-4-A وتثبط إفراز FSH وLH وتزيد اصطناع SBP. وأيضاً لها تأثير ستيروئيد سكري ضعيف يؤدي إلى انخفاض القيمة البلازمية لـ SDHA.

ـ السيبرونولاكتون:

ـ ـ نوعي للألدوستيرون، وذلك بمنافسته في مستوى النبيب الكلوي القاصي المعوج. ـستخدم في البداية بسبب خواصه المدرة ثم خافضاً للتوتر الشرياني، وقد كشف عن ـونه مضاداً أندروجينياً محيطياً ممتازاً بثلاث آليات:

تثبيط المستقبلات الأندروجينية النسيجية عبر التنافس مع المستقبل داخل الخلوي لـ D.H.T في مستوى الجريب الشعري.

نقص الاصطناع المبيضي للأندروجينات، وبشكل خاص التستوسترون. كما يحدث انخفاض في اصطناع الأندروجينات الكظرية عبر تثبيط 17-هيدروكسيلاز و22-20 ديزمولاز.

تسريع الاستقلاب المحيطي للأندروجينات مع زيادة واضحة في الانقلاب المحيطي للتستوسترون إلى إستراديول.

قد شوهد خلال الإعطاء المطول للسيبرونولاكتون انخفاض تدريجي في القيم البلازمية للتستوسترون وΔ-4-A. بالمقابل، لا تتغير القيم الجائلة للبرولاكتين وDHA والإستروجينات وكذلك قيم LH.

كما أن للسيبرونولاكتون تأثيرات مشابهة للبروجسترون تؤدي إلى اضطرابات طمثية أحياناً. كما أنه مشوه محتمل، ويجب أن يترافق إعطاؤه مع إجراءات مانعة للحمل.

ج. السيميتيدين

مضاد للهيستامين H2 في مستوى مستقبلاته. وله أيضاً خواص محيطية مضادة للأندروجين عبر التنافس مع الأندروجينات في مستوى مستقبلاتها وتثبيط تثبيت DHT في مستوى الجريب الشعري. لا تتغير القيم البلازمية لـ LH والتستوسترون الكلي والحر و DHT.

إن المضاد الأندروجيني المحيطي الأقوى هو السبيرونولاكتون بدون شك، يتبعه أسيتات السيبروتيرون وأخيراً السيميتيدين.

الاستراتيجيات العلاجية:

تحدد بحسب السياق والأعراض السريرية التي تبديها كل مريضة:

1. في غياب الشعرانية الهامة و الاحتياط من الحمل، تتضمن المعالجة:

آ. إنقاص فرط الحمل الوزني عند وجوده وبشكل منهجي. ويتم ذلك بطرق التغذية الاعتيادية مع استعمال الأدوية الطبية بحذر في حال الضرورة. لا تستفيد حالة PCO بالنسبة لهذه النقطة من الطريقة السابقة، إنما يسهل التخفيض الموازي في فرط الأندروجينية خسارة الوزن.

ب. يؤمن إعطاء بروجسترون صنعي P.S غير أندروجيني مشتق من البروجسترون (نواة البريغنان: الريتروبروجسترون rétroprogestrone المشتق من هيدروكسي بروجسترون و19-نوربروجسترون) تشرباً بروجسترونياً دورياً لبطانة الرحم ويؤمن انسلاخها المنتظم ويقي من أخطار فرط التنسج وسرطان بطانة الرحم، يجب أن يكون الإعطاء مطولاً، كحالة المعالجة التعويضية لما بعد سن اليأس، على الأقل 12 يوماً/شهر.

ج. يمكن تجربة إحداث إباضة دون تحريضها بالتنظيم الهرموني البسيط.

- في حال فرط برولاكتين الدم المرافقة، يعتقد أن الوصف اليومي لـ 5-10 ملغ من البروموكريبتين يحافظ على الإباضة. حال حدوث الإباضة، يمكن تخفيض الجرعة، ولكن مع مراقبة قيمة برولاكتين الدم وإعطاء البروموكريبتين فقط في الجزء الأول من الدورة مع الحفاظ على نفس النتيجة.

- عندما يشير البروفيل الأندروجيني إلى مشاركة كظرية قوية (SDHA)، تستطيع الكورتيكوئيدات السكرية بشكل البريدنيزون (بواقع 5-10 ملغ/يوم) أن تعيد استقرار الدورات الإباضية. كما يمكن استخدام الديكساميتازون مع نفس النتيجة بجرعة 0.5-1 ملغ/يوم. ويفضل إعطاء المضغوطات مساءً من أجل تأمين كبح أفضل بحسب البروفيل اليومي لإفراز ACTH. يمكن تخفيض جرعة الكورتيكوئيدات بعد ذلك بحسب تطور القيم البلازمية للأندروجينات، وبشكل خاص SDHA الذي

يجب أن يبقى أقل من 500 نانوغرام، لا يوجد عملياً خطر تأثيرات جانبية من نوع تأثيرات الكورتيكوئيدات. يقترح البعض إجراء معايرات نوبية للكورتيزول البلازمي من أجل استقصاء الكبح الشديد المحتمل لقشر الكظر.

فضل تأثيرها المباشر على المبيض والمحور المهادي- النخامي، يعتقد أن الكورتيكوئيدات تعيد استقرار الإباضة لدى المريضات اللواتي يبدين بروفيل أندروجينياً موجهاً بشكل قبل للمشاركة الكظرية. ويمكن استخدامها بشكل واسع في المقام الأول بشرط تأمين مراقبة هرمونية نوبية ومنع حمل غير هرموني.

2. في حال وجود حاجة إلى منع الحمل:

- يشكل وصف إسترو-بروجسترون estroprogestatifs الاستجابة الأتم لأعراض PCO المختلفة. يجب الانتباه لمكونات الإسترو-بروجسترون:

- يجب أن تكون جرعة الإيثنيل إستراديول منخفضة ما أمكن من أجل إنقاص الآثار الاستقلابية: يفضل إسترو بروجسترون لا يحوي إلا على 30-35 مكغ من الإيثنيل إستراديول.
- يجب أن يكون البروجسترون الصنعي مضاداً قوياً لموجهات الأقناد وخالياً من الخواص الأندروجينية ويفضل تجنب النورجيسترل والليفونورجتسيريل، وهي مشتقات للتستوسترون ويعتقد أنها تعاكس التأثيرات الإستروجينية المفيدة للإسترو-بروجسترون وتخفض SBP. تفضل المركبات التي تبدي تأثيرات أندروجينية أصغرية (النورإيتيستيدون، أسيتات الإيتينوديول ethynodiol) أو ذات التأثيرات غير القابلة للكشف (النورجيستيمات norgestimate، الجيستودين gestodene، الديزوجسترول désgestrol) ومضادات الأندروجينات (أسيتات السيبروتيرون).

خلال إعطاء هذه الإسترو-بروجسترونات ضعيفة الجرعة، يجب الحرص بعد عدة أسابيع من المعالجة على تعديل البروفيل الأندروجيني، ولاسيما قيمة LH. على الرغم من أن هذه الإسترو-بروجسترونات أكثر تحملاً على المستوى الاستقلابي، فإنها تبقى خاضعة للمراقبة البيولوجية الاعتيادية.

ب. عندما تكون الإستروجينات غير مستطبة، ولاسيما من مخطط الشحوم، أو عندما تكون سيئة التحمل، يوجد العديد من المعالجات الممكنة:

- **البروجسترونات الصنعية P.S الموجودة لمدة 3 أسابيع من أصل أربعة:** نختار مركباً مضاداً قوياً لموجهات الأقناد وخالياً من التأثيرات الأندروجينية (البروميجيستون promgestnone 0.5 ملغ/يوم، أسيتات النورميجسترول Normegestrol 5 ملغ/يوم). لهذه المركبات القليل من التأثيرات الاستقلابية على المدى الطويل، ولكن يجب الإبقاء على المراقبة الدورية لمخطط الشحوم. التأثيرات الثانوية الرئيسية لهذا النمط من المعالجة هي انقطاع الطمث حول العلاجي المرتبط بالضمور التدريجي لبطانة الرحم.

كما يمكن استخدام أسيتات الميدروكسي بروجسترون بشكل مستمر بواقع 30-40 ملغ/يوم عن طريق الفم على جرعات مقسمة أو بشكل حقني مديد، بجرعة 400 ملغ كل 2-3 أشهر. إن السيئة الرئيسية للشكل الحقني هو الفترة غير المتوقعة لانقطاع الطمث بعد العلاجي. تمثل أسيتات الميدروكسي بروجسترون الحقنية بديلاً لدى المريضات اللواتي يبدين مضاد استطباب أو عدم تحمل للإسترو-بروجسترونات. وقد استدل على التحمل الجيد على المدى الطويل وعدم ضرر المنتج، وبالتالي فإنه يستخدم لمنع الحمل.

- **تستخدم مماثلات LH-RH في هذا الاستطباب بأي شكل كان:** يفضل من أجل الإعطاء المديد بدون شك الشكل الأنفي (Buséréline). السيئة الأساسية هي نقص الإستروجينية الشديد مع النتائج العظمية المحتملة. ولذلك السبب يقترح إجراء كبح أقل شدة، يؤدي إلى استمرار فعالية إستروجينية قاعدية، مما يتطلب الوصف الدوري للبروجسترونات الصنعية، أو بإشراك معالجة إسترو-بروجسترونية طبيعية من النمط المستخدم في المعالجة التعويضية لتوقف الطمث (17-بيتا إستراديول بالاشتراك مع بروجسترون صنعي قريب من البروجسترون).

3. عندما تكون الشعرانية هي المشكلة الرئيسية:

يمثل وصف الإيثنيل إستراديول مع السيبروتيرون، وفق مخطط Hammerstein ـتعاقبي المعكوس، بدون شك المعالجة المضادة للأندروجين الأقوى حالياً. عند الحصول على نتيجة جيدة، يمكن الحفاظ عليها باستخدام إسترو-بروجسترون أضعف جرعة.

ب. عندما تكون الإستروجينات غير مستطبة أو تؤدي إلى ظواهر عدم تحمل، يمكن قتراح:

- أسيتات الميدروكسي بروجسترون التي تعطى بجرعات مستمرة أو بشكل حقني مديد، له تأثيرات منهجية تقريباً على نمو الأشعار.
- تؤدي مماثلات LH-RH إلى نتيجة سريرية جيدة: نقص الحجم المبيضي المقدر بالإيكوغرافي وتراجع هام في العدّ والزهم.
- تخفض الكورتيكوئيدات (البريدنيزون 5-10 ملغ/يوم أو الديسكاميتازون 0.1-1 ملغ مساءاً) النمو الشعري لدى 30-70% من المرضى مع نتيجة جيدة على مستوى الزهم والعد.
- يستخدم السبيرونولاكتون بجرعة 100-200 ملغ/يوم، ولكن يمكن إنقاص هذه الجرعة إلى 75 ملغ على المدى الطويل. يؤدي إعطاؤه إلى نقص نمو الأشعار وتناقص قطرها وربما تصبغها بعد 3-6 أشهر من المعالجة. كما لوحظ حدوث تحسن جيد في العد والزهم. بالمقابل، كانت النتائج الإباضية مخيبة للآمال.

يمكن أن تظهر تأثيرات جانبية: علاوة على التأثيرات المدرة التي لا تتخطى الأيام الأولى، تحدث اضطراباً في الدورة متعلقاً بالتأثير البروجستروني للجزيئة، وتتطلب إنقاص الجرعة، أو مشاركة إسترو-بروجسترون ضعيف الجرعة. قد تبدي بعض المريضات درجة وهن معينة بعد 6-12 شهراً من المعالجة. ومن الحكمة التحقق من مخطط الشوارد الدموية دورياً لأن السبيرونولاكتون يؤدي إلى احتباس البوتاسيوم.

- ينقص السيميتيدين الذي يعطى بجرعة يومية 1500 ملغ (300 ملغ/5مرات/يوم العد والزهم وينقص النمو الشعري من النمط الذكري بنسبة 50-80% دون تغير يطرأ على الأندروجينات الجائلة.

عند معالجة الشذوذات المسؤولة (استئصال الورم، كبح الكظر أو المبيض على المدى الطويل) فإن تراجع الأعراض يطرح مشكلة، حيث تتراجع بعض العقابيل بشكل ضئيل أو لا تتراجع، وهذه حالة فرط اغتذاء البظر أو الحنجرة.

يمكن أن يستمر النمو الشعري لفترة مختلفة، لأن دورة الشعر تتراوح بين سنة وسنتين. ومن المستحيل الحكم مسبقاً على الحالة النهائية للشعرانية. و من الضروري تحذير المريضة من هذه الحالة والتأكيد على أنه ليس للعناية التجميلية التي تستطيع الاستمرار بها بهدف التلطيف أي تأثير على نمو الشعر (نتف الشعر، الحلاقة).

ثانياً. لا يوجد فرط أندروجينية بيولوجي: لأن القيم البلازمية للأندروجينات ضمن الحدود الطبيعية. في هذه الحالات، من الضروري إجراء استقصاء كامل متمم. لأنه يمكن تفسير الشعرانية اللا طبيعية باضطرابات أخرى حيث يجب أن يتضمن هذا الاستقصاء معايرة البروتين الحامل، TeBG من جهة ومستقلبات التستوسترون، التي تدل على استهلاكه النسيجي من جهة أخرى (DHT البلازمي، الأندروستانيديول androstanediol البولي).

1. يوجد فرط أندروجينية نسبي:

يمكن أن يؤدي انخفاض قيمة TEBG إلى خلق فرط أندروجينية حقيقي بسبب الزيادة النسبية في التستوسترون البلازمي الحر (الجزء الوحيد الفعال بيولوجياً) مقارنة بالجزء المرتبط بـ SBG. و يجب أن نجرب إنقاص هذا الجزء الحر من التستوسترون بزيادة ألفة SBG لهذا الهرمون، حيث تم التعرف على مادتين قادرتين على زيادة تثبيت التستوسترون على هذا الغلوبيولين:

الإستروجين: من أجل عدم إطلاق النزف الرحمي، يجب إعطاء الإستروجينات بشكل استرو-بروجسترون، ويفضل التعاقبي حيث تؤدي معالجة الشعرانية هذه إلى تثبيط المحور المهادي-القندي مع وضع المبيض والإباضة في راحة. يجب أن تحوي المضغوطة على 50 مكغ من E.E ولا تحوي على بروجسترون مشتق من النورتستوسترون. تعزز أسيتات السيبروتيرون التأثير المحرض لـ E.E على الاصطناع الكبدي لـ SBG.

الدكسترو -تيروكسين: الشكل الصنعي المميز من التيروكسين، ليس له أي تأثير هرموني درقي (التيروكسين الفعال الطبيعي هو الشكل الميسّر). بالمقابل، له القدرة على زيادة ألفة SBG نحو التستوسترون. بما أنه خال من التأثيرات الجانبية، فقد فكرنا بأنه معالجة جيدة لمشكلة الشعرانية الذاتية (مجهولة السبب). لكن لسوء الحظ، كانت النتائج مخيبة، لأن الدكسترو-تيروكسين يزيد في نفس الوقت فعالية 5-ألفا-ريدوكتاز، وهو الإنزيم الذي يحول التستوسترون إلى مستقلب فعال وهو DHT في المستوى النسيجي.

2. توجد زيادة في الاستهلاك المحيطي للأندروجينات:

في هذه الحالات، يزداد اصطناع التستوسترون الفعال في مستوى النسيج نفسه. وقد أثبت زيادة استهلاك الأندروجينات أو سلائفها في مستوى الجلد في بعض حالات الشعرانية "المجهولة السبب" حيث تترافق مثل هذه الحالة بزيادة في قيمة DHT البلازمية وكذلك الإطراح البولي لـ 5-ألفا-أندروستانيديول androstanedrol، وهو مستقلب لـ DHT.

تؤثر الأندروجينات المدروسة سابقاً في هذا المستوى بالضبط: السبيرونولاكتون، أسيتات السيبروتيرون بشكل أساسي.

قد تكون جميع الاستقصاءات البلازمية طبيعية أحياناً. وبالتالي فنحن أمام شعرانية ذاتية أو مجهولة السبب. يجب متابعة المريضة بفواصل منتظمة بيولوجياً و سريرياً، حيث يجب أن يكون فرط الشعرانية معتدلاً وغير مترقٍ ولا يترافق بعقابيل التذكير. تصبح متابعة المريضة أصعب عندما لا تكون مقتنعة بالأقوال المطمئنة. يجب إعطاؤها بديلاً مثل نزع الأشعار.

ماذا عن المعالجات الموضعية؟

تميل الشعرانية للاستمرار على الرغم من التخفيض الدوائي لفرط الأندروجينية، ويشتد ذلك كلما كانت الشعرانية أقدم. في حين يستجيب العد والزهم بسهولة أكبر للتعديل البيولوجي للبروفيل الأندروجيني، فمن المخيب استمرار الشعرانية القديمة، وخاصة عندما تكون الأشعار ثخينة وذات توزع ذكري.

يجب الاستعانة هنا بإجراءات تجميلية حيث يشكل الكريم المزيل للشعر عنصراً مساعداً خلال المعالجة الدوائية، لكن يخلق أحياناً مشكلات عدم تحمل موضعية. وإن إزالة الشعر كهربائياً التي تدمر البصلة الشعرية فعالة بشكل حاسم، ولكنها تؤدي إلى عقابيل مرئية بدرجة مختلفة بحسب نوعية الجلد.

يمكن أن يستغرق التقييم السريري لنقص النمو الشعري 4-6 أشهر، لا تستطب الاستعانة بنزع الشعر كهربائياً قبل مرور 6 أشهر على بعد الحصول على نقصان لفرط الأندروجينية البيولوجي، ولاسيما إذا كانت الشعرانية حديثة العهد.

وبالنتيجة، عند النظر إلى العوامل الكثيرة المتورطة في تولد الأشعار، فمن الضروري إجراء استقصاء كامل (باستثناء الحالات التي يجب فيها إيقاف المصادر الخارجية للأندروجينات، وهي نادرة جداً) و يجب على الطبيب أن يكون حذراً جداً: حيث إن الكبح على المدى الطويل يتضمن مساوئ لا عودة عنها. إن دور الطبيب هام بشكل خاص في مواجهة الشعرانية الذاتية الشائعة مجهولة السبب. يجب عليه، أن يطمئن المريضة ويدعمها نفسياً، حيث تشعر المريضة بالضرر التجميلي الذي أصابها أكثر مما تشعر به في حالات أخرى. وأخيراً يستطيع الطبيب المساعدة بالمعالجات ضد أندروجينية الفعالة و المحتملة في نفس الوقت.

الفصل السادس عشر

ثر الحليب Galactorrhée

يشير وجود ثر (إدرار) الحليب إلى اضطراب إفراز هرمون البرولاكتين.

تذكرة فيزيولوجية:

لم يؤخذ الموجه القندي الثالث أو البرولاكتين بعين الاعتبار لدى الإنسان إلا حديثاً.

يفسر التطور الحالي لتقنيات المعايرة وبعد وقت طويل من الملاحظة بأن تطور المعرفة حول البرولاكتين اتبع مسارين متناقضين: يتعلق الأمر حقيقة بهرمون يمكن قياسه حالياً بجرعات متناهية الصغر في البلازما أو في مستوى المستقبلات النسيجية، ونعرف أنه يثبط أو بالعكس يحرض إطلاق الحليب حتى قبل أن نتعرف على مسؤوليته الدقيقة في التحرر المرضي للحليب وأهميته الفيزيولوجية الدقيقة خارج الإرضاع.

لن نتطرق إلا إلى دور البرولاكتين في فيزيومرضية التناسل الأنثوي. وسنضع مواضيع أخرى جانباً كإفراز البرولاكتين أثناء الحمل والإرضاع، والعلاقة بين البرولاكتين وسرطان الثدي.

1. المعطيات البيولوجية:

البرولاكتين هرمون بروتيني يتألف من سلسلة 198 حمض أميني، وزنه الجزيئي قريب من 23000، رحلانه الكهربائي يختلف عن HGH (أو TSH). إنه يشكل مع HGH والهرمون المشيمي المولد للحليب HPL الذي ما يزال يدعى الهرمون المشيمي الموجه

للجسد والثدي HCS مجموعة جريئية ذات قرابة، لها خواص مشتركة بدرجات متعددة بفعل تشابه بعض تتاليات الأحماض الأمينية. يفرز البرولاكتين من قبل الخلايا الأليفة للحمض في النخامى الأمامية. نصف عمره قصير جداً، وقدر بـ 15 دقيقة تقريباً.

تتألف جزيئة البرولاكتين من 3 أشكال رئيسية أوضحها الاستشراب chromatographie :

- الشكل **monomérique** (أحادي القسيمة): وزنه الجزيئي 23000، يؤلف حوالي 75% من البرولاكتين والوحيد الذي له فعالية بيولوجية حقيقية.
- الشكل **dinomérique** (ثنائي القسيمة): وزنه الجزيئي 50000 (البرولاكتين الكبير) يمثل 20% من البرولاكتين.
- الشكل **polynomérique**(متعدد القسيمة): وزنه الجزيئي 130000 تقريباً، لا يشكل إلا 5% من البرولاكتين، لا يتمتع (كما الشكل ثنائي القسيمة) بفعل بيولوجي أكيد أو أنه دون فعل (البرولاكتين الأكبر).

2. تنظيم إفراز البرولاكتين:

من الثابت حالياً أن المهاد تتحكم بإفراز البرولاكتين كما هو حالة هرمونات النخامى الأمامية. ومع ذلك، يمكن أن تؤثر بعض المواد وهرمونات أخرى مباشرة على النخامى لتعديل هذا الإفراز.

توجد آلية محرضة وأخرى مثبطة لإفراز البرولاكتين. إذا كان من الثابت وجود عامل مثبط (PIF، العامل المثبط للبرولاكتين، البرولاكتو-ستاتين)، فإنه لا يوجد مفهوم للعامل المحرض الوحيد (PRF العامل المطلق للبرولاكتين، أو البرولاكتو-ليبرين). ويتم التعرف حالياً على الدور المعّدل لمواد عديدة.

أ. العوامل المثبطة = PIF:

تمارس المهاد، لدى الثدييات، فعلاً مثبطاً على إفراز البرولاكتين، يؤدي إبعاد النخامى من السيطرة المهادية (آفات مهادية، قطع السويقة النخامية) إلى إفراز مستمر للبرولاكتين

من النخامى. يتمثل PIF بشكل رئيسي بالدوبامين الذي في خلية البرولاكتين مستقبل نوعي له.

يعتقد أن فعالية الدوبامين المهادي، تستجيب للعديد من المحرضات الفيزيولوجية أو لا تستجيب لها. تنخفض هذه الفعالية باللعق الثديي والستيروئيدات الجنسية والإسترو-بروجسترونات وبعض المهدئات العصبية والميثيل دوبا والأمفيتامينات، مما يؤدي إلى زيادة إفراز البرولاكتين.

بالمقابل يقل الإفراز عندما تزداد فعالية PIF بواسطة L-dopa ومشتقات إرغوت MAO والكلونيدين والبرولاكتين نفسه.

عزلت عوامل مهادية - نخامية أخرى كالببتيد المرافق لـ GnRH (GAP) أو حمض الغاما-أمينوبوتيريك (GABA).

ب. العوامل المحرضة:

تتمثل بشكل أساسي بـ TRH (العامل المطلق للتيروتروبين) حيث يحرض البولي ببتيد المهادي و TRH في نفس الوقت (TSH) الإفراغ السريع للبرولاكتين.

تحرض الهرمونات الدرقية إفراز البرولاكتين بشكل مباشر. ولكنها بشكل مناقض تعاكس التأثير المحرض لـ TRH. ببتيدات أخرى لها دور محرض، ولاسيما الببتيد المعوي الوعائي VIP والأنجيوتنسين II.

ج. العوامل المعدّلة:

- تساهم الأمينات حيوية المنشأ في التحكم بالنخامى الأمامية. تحرض الكاتيكول أمينات إفراز FSH وLH وHGH وTSH، ولكنها تثبط إفراز البرولاكتين وACTH. تزيد المواد القادرة على زيادة فعالية الكاتيكول أمين المهادي إفراز PIF وGnRH وTRH مما يؤدي بالترتيب إلى انخفاض في القيم البلازمية للبرولاكتين وزيادة قيم LH وFSH وTSH.

- تستطيع الوسائط العصبية كالسيروتونين أو الهيستامين التي ليس لها مستقبلات نوعية في مستوى خلية البرولاكتين أن تتدخل في الإفراز بتوسط العصبونات المهادية المتورطة مباشرة في الإفراز العصبي للعوامل الأخرى المحرضة أو المثبطة.
- تحرض الهرمونات الدرقية مباشرة إفراز البرولاكتين من قبل النخامى.
- إن للإستراديول نفس التأثير المحرض المباشر على النخامى: يزيد عدد خلايا البرولاكتين وكذلك يحرر البرولاكتين المخزن ويحرض اصطناع البرولاكتين. يضاف إلى ذلك تأثير محرض غير مباشر بتثبيط فعالية PIF الوطائي.
- تثبط مشتقات عديدة لإرغون الشيلم (الإرغوكورنين والإرغوكريبتين ومشتقاتها الدي-هيدرية، والإرغوتامين والإرغوكريستين، وبشكل خاص LSD) إفراز البرولاكتين. يتم هذا التأثير مباشرة على النخامى بواسطة تحريض إفراز PIF الوطائي.

3. المعايرات:

عملياً، فإن المعايرة المناعية القياسية هي المستعملة حالياً في السريريات البشرية. وهي معايرة كلاسيكية تستخدم تقنية الجسم- الضد المضاعف من النوع المستخدم بشكل خاص من أجل موجهات الأقناد الأخرى وذات النوعية العالية مقارنة بـ TRH – HCS – HGH – TSH- HCG.

تقيس هذه المعايرة الفعالية المناعية لجزيئة البرولاكتين في مجموعها. من الممكن معايرة الشكل أحادي القسيمة بشكل منفصل وهو الوحيد الفعال بيولوجياً بعد الفصل بالاستشراب.

آ. المعايرة الساكنة:

يجب الحذر عند قراءة القيمة القاعدية للبرولاكتين بسبب الأسباب المتعددة الممكنة للخطأ: درجة الإماهة والحالة التغذوية للشخص والشدة النفسية الناتجة عن الخزع الوريدي، وفترة النهار تضطرب القيم الأساسية ببعض المعالجات (الجدول 14).

الأدوية المولدة لفرط برولاكتين الدم بشدة

I. MÉDICAMENTS GÉNÉRATEURS D'UNE TRÈS FORTE HYPERPROLACTINÉMIE

a) PSYCHOTROPES :

- AMPHETAMINE = Orténal
- SULPIRIDE = Dogmatil
- RESERPINE et spécialités qui en contiennent
- THIORIDZINE = Melleril
- PIPOTIAZINE = Piportil
- PERPHENAZINE = Trilifan
- HALOPERIDOL = Haldol
- DROPERIDOL = Oroleptan
- CHLORPROMAZINE = Largactil, Largatrex
  ET AUTRES PHENOTHIAZINES = Nozinan, Psyquil
- PIMOZIDE = Opiran, Orap
- ALPHA-FLUPENTIXOL = Emergil

b) ANTI-DEPRESSEURS :

- IMIPRAMINE = Tofranil
- CLOMIPRAMINE = Anafranil
- VERALIPRIDE = Agréal

c) METOCLOPRAMIDE : = Primpéran

المواد المولدة لفرط برولاكتين الدم

II. SUBSTANCES GÉNÉRATRICES D'UNE HYPER-PROLACTINÉMIE

- 17 BETA ESTRADIOL
- PROTIRELINE = TRH, Stimu TSH
- INSULINE
- ACTH et ses dérivés = Synacthène, Cortrosyn
- OPIACES et PEPTIDES MORPHINOMIMETIQUES : Met-enkephaline et Beta-endorphines
- PROSTAGLANDINES E2
- 5 . OH . TRYPTOPHANE
- PENTHOBARBITAL = Nembutal, Embutal...
- FENFURAMINE = Pondéral
- VASODILATATEURS = Piperoxane
- CIMETIDINE = Tagamet

A long terme : وعلى المدى الطويل

- LITHIUM
- ISONIAZIDE

الجدول 14 : الأدوية المولدة لفرط برولاكتين الدم

ولذلك السبب يجب إعادة كل معايرة مرتفعة للبرولاكتين منهجياً في شروط مراقبة قبل الوصول لتشخيص فرط برولاكتين الدم.

ب. الاستقصاءات الديناميكية:

يعتمد إفراز البرولاكتين في نهاية الحساب على المجموع الجبري للمحرضات والمثبطات التي تفرزها المهاد إلى النخامى الأمامية. وبالتالي يمكن استقصاء المحور المهادي- النخامي بشكل دقيق بالنسبة للوظيفة البرولاكتينية بمساعدة مواد محددة.

اختبار الإلغاء أو التثبيط:

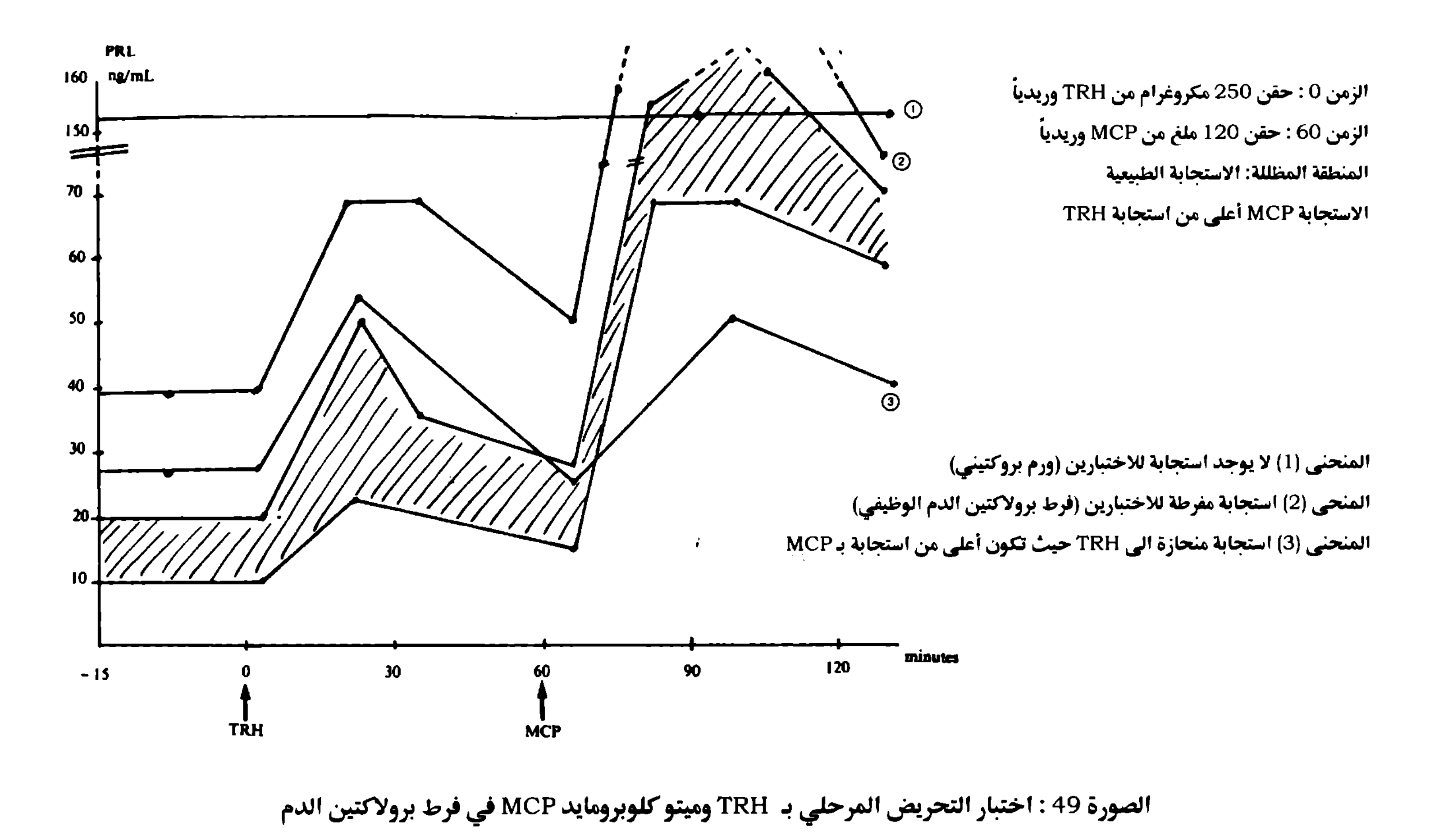
كان إجراء اختبارات الإلغاء يتم إما بواسطة L-dopa ، مما يؤدي إلى تقوية الدوبامين في مستوى المهاد ، أو بواسطة البروموكريبتين الذي يؤثر في المستوى النخامي. لا تجرى هذه الاختبارات عملياً وتجرى بدلاً منها اختبارات التحريض.

اختبارات التحريض:

- **يؤثر الكلوربرومازين في المستوى المهادي بتثبيط فعالية PIF :** بعد الإعطاء وريدي IV لـ 10 ملغ. يقاس برولاكتين بفواصل منتظمة لمدة ساعتين. تعتبر الاستجابة إيجابية عندما تفوق زيادة برولاكتين الدم 400%. يقل استخدام هذا الاختبار حالياً لمصلحة اختبار TRH.

- **يؤثر TRH بشكل مباشر في المستوى النخامي :** تعتبر استجابة TRH إيجابية عندما تفوق زيادة البرولاكتين في الدم 100%. على الرغم من أن الاستجابة البرولاكتينية الأعظمية تشاهد بعد إعطاء 100 مكغ من TRH ، فإنه يفضل غالباً استخدام جرعات عالية (250 مكغ أو 5 مكغ/كغ في حالة الانحرافات الوزنية الهامة) التي تحرض استجابة TSH أعظمية.

تسمح المستويات المختلفة لتأثير هذين الاختبارين بالتعرف على منشأ فرط البرولاكتين في الدم بإجراء اختبارات متتالية (صورة 49).



الصورة 49 : اختبار التحريض المرحلي بـ TRH وميتو كلوبرومايد MCP في فرط برولاكتين الدم

- عندما يكون الاختبارات سلبية، يصبح إفراز البرولاكتين مستقلاً عن المحرضات الفيزيولوجية وربما يكون له منشأ غدومي. إن غدوم البرولاكتين غير حساس للمحرضات، وكذلك النخامى السليمة التي تحيط به. يحرض فرط البرولاكتين في الدم عبر التلقيم الراجع زيادة في إفراز الدوبامين المهادي الذي يثبط إفراز البرولاكتين من النخامى السليمة.
- عندما يستمر وجود استجابة لـ TRH، مع استجابة منخفضة جداً للكلوربرومازين أقل من الاستجابة لـ TRH، فربما يوجد شذوذ في التنظيم في المستوى المهادي.
- عندما تستمر كلا الاستجابتين، فربما يتعلق الأمر بفرط برولاكتين الدم الوظيفي، بما أنه يرتكس بشكل طبيعي للمحرضات الفيزيولوجية.

أمام عدم وجود دلالة للقيم المنخفضة والاختبارات الديناميكية، ينصح بعض المؤلفين بإجراء "بروفيلات" لبرولاكتين الدم على مدى 24 ساعة، وذلك بأخذ عينات بمساعدة إبرة خاصة épicrieninne كل ساعة اعتباراً من الساعة 8 صباحاً، أو بكل بساطة، 3 عينات بفاصل 8 ساعات. وبالتالي من الممكن التحقق من انضباط الدورة اليومية للإفراز البرولاكتيني.

4. الإفراز الفيزيولوجي للبرولاكتين:

لا يفرز البرولاكتين بصورة منتظمة إنما بشكل نبضي. كما توجد تأرجحات غير منتظمة في إفراز الهرمون، ويمكن أن يكون هذا الإفراز مضطرباً. وبالتالي لا يمكن الاعتماد على القيم التي يتم الحصول عليها من عينات مفردة. يجب اعتبار الشدة البسيطة الناتجة عن الخزع الوريدي، لأنها قد تؤدي إلى ارتفاع معتدل، ولكن هام في البرولاكتين البلازمي، خاصة عندما يلي الخزع حدوث ارتكاس مبهمي، يمكن أن تصل القيمة البلازمية للهرمون إلى القيم المشاهدة في نهاية الحمل أو حالة ثر الحليب. وبالتالي يفضل إجراء الخزع بعد 30 دقيقة من إدخال الإبرة.

حيراً، يمكن أن يتأثر إفراز البرولاكتين بالحالة التغذوية ودرجة الإماهة في العضوية. حيث إن فرط الحمل المائي يؤدي إلى خفض الأسمولية المصلية و ينقص الإفراز ـرولاكتيني.

جب أخذ كل العوامل السابقة بالاعتبار قبل تفسير نتائج معايرات البرولاكتين خاصة في حن بعض المعالجات المتبعة من قبل المريضة (انظر الجدول 15).

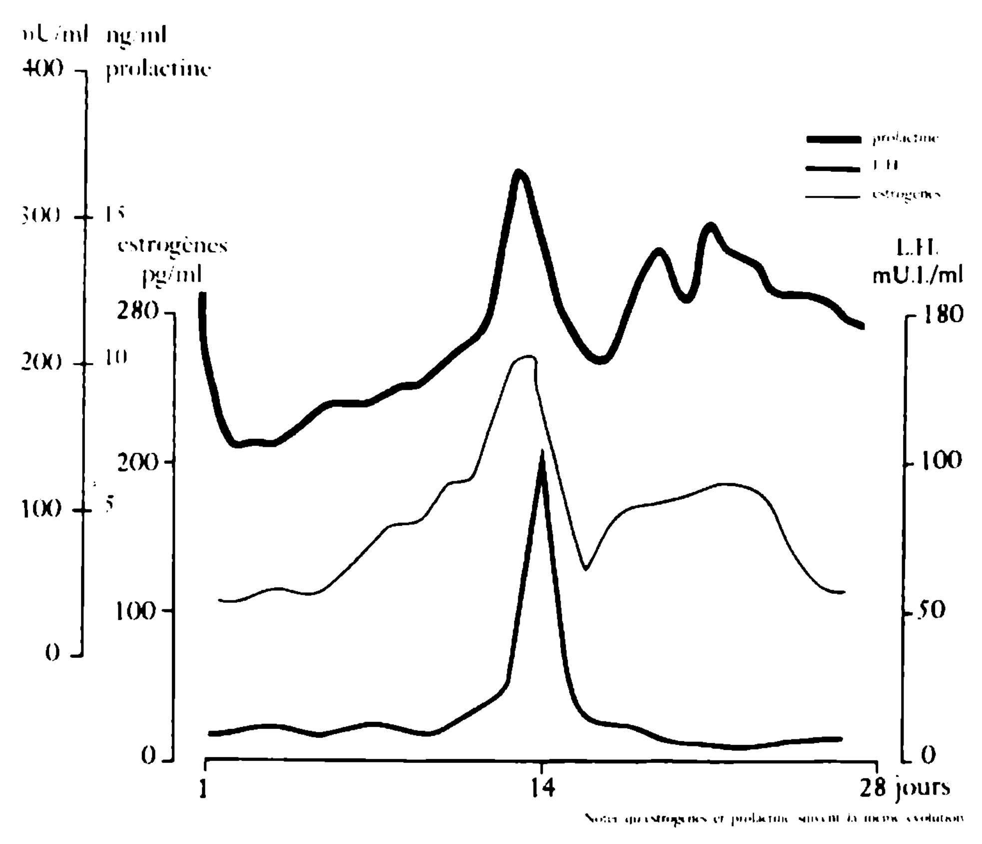
. البرولاكتين واليوم:

توجد تأرجحات يومية منتظمة في إفراز البرولاكتين. القيمة البلازمية أكثر انخفاضاً صباحاً وبداية المساء، و يزداد الإفراز بعد الظهر وبشكل خاص ليلاً، مهما كان طور لدورة الطمثية. وبالتالي فإن الإفراز البرولاكتيني نوبي ويشتد أثناء النعاس الليلي. وقد مكن بواسطة مراقبة فترات النعاس تأكيد أن الزيادة الليلية في إفراز البرولاكتين مرتبطة بالنعاس.

ب. البرولاكتين والدورة الطمثية:

يبدأ البرولاكتين لدى الفتاة الصغيرة، ويمكن كشفه في الطفولة، ويرتفع في نهاية البلوغ حوالي 14-15 سنة. بشكل موازٍ لارتفاع قيم الإستروجين. يشابه تطور قيم البرولاكتين خلال الدورة الطمثية تطور قيم الإستروجينات.

- ترتفع قيمتها قليلاً في النصف الأول من الطور الجريبي.
- ثم تزداد في النصف الثاني من الطور الجريب (اليوم 9). يسبق ارتفاع الإستروجينات ارتفاع البرولاكتين بشكل بسيط. تبدي الهرمونات ذروة إفرازية ليلة إفراغ L.H.
- تنخفض قيم الإستروجينات في اليوم التالي، في حين ينخفض برولاكتين الدم ببطء أكبر. يبدي إفراز البرولاكتين في الطور اللوتيني قمة ثنائية الطور في اليوم 5' و7' بعد الإباضة، ثم يتبدل ذلك في مستوى أعلى من الطور الجريبي، لينخفض مرة أخرى إلى قيم أصغرية قبل بداية الدورة التالية مباشرة (الصورة 50).



الصورة 50 : تطور المعدلات البلازمية لـ LH والاستروجينات والبرولاكتين خلال الدورة الطمثية الطبيعية

في الطور اللوتيني، يحدث تطور مشابه لقيم الإستروجينات، ولكن يسبقها بـ 24 ساعة. يبدو إذاً أن إفراز البرولاكتين تحرضه الإستروجينات. في جميع الشروط الفيزيولوجية، في الدورة وفي الحمل أيضاً، يتبع قيم البرولاكتين تطور مماثل للإستروجينات. في المعالجة نفسها، يؤدي الإيثيل إستراديول بالجرعات العالية (أكثر من 400 مكغ/24 ساعة) إلى زيادة تدريجية في البرولاكتين ولكن هامة أما الإستروجينات المنضمة فهي على العكس أكثر فعالية.

تشارك البروجسترونات والإسترو-بروجسترونات بشكل أقل ويعتمد تأثيرها على مناخ المركب المكون.

بعد سن اليأس، يصبح البرولاكتين الدم أكثر انخفاضاً مما هو عليه خلال الدورة الطمثية. ولكن الدورة اليومية تبقى على حالها.

5. البرولاكتين وإفراز الحليب:

يؤدي نمو الغدة الثديية وبدء الوظيفة الإفرازية إلى بدء الفعل التعاقبي للعديد من الهرمونات. يمثل الإنسولين العامل الأول المولد للانقسام الخيطي، ولكن يتطلب تأثيره تعرضاً سابقاً للنسيج الثديي إلى البرولاكتين.

في الزجاج، يتطلب إفراز الحليب، بالترتيب، تأثير الإنسولين والكورتيكوستيروئيد والبرولاكتين أما في الجسم الحي، فيتطلب الستيروئيدات المبيضية أيضاً. تتطلب عملية النمو الثديي والإرضاع تداخلاً معقداً بين 5 هرمونات على الأقل، يجب على بعضها أن يؤثر في ترتيب محدد. لا يحرض فرط إفراز البرولاكتين إفراز الحليب تلقائياً (ثر الحليب، أو الإفراز الفيزيولوجي) من المعروف أن قيمة برولاكتين الدم ترتفع أثناء الحمل، ولا يحدث فيه أي إفراز للحليب على الرغم من قيم البرولاكتين الكافية من أجل إطلاق إفراز الحليب المرضي لدى امرأة غير حامل.

يبدو أنه يتم تثبيط التأثير المولد للحليب للهرمون أثناء الحمل بواسطة عوامل أخرى، على الأغلب ستيروئيدات مشيمية. في الحقيقة، تسمح إزالة هذا الكبح الستيروئيدي بعد الولادة بتحريض إفراز الحليب بواسطة البرولاكتين حيث سمح استخدام البرومو-2-ألفا-إيرغوكريبتين (البروموكريبتن) المشتق من الإرغون والقادر على كبح تحرر البرولاكتين نوعياً بتحديد أن وجود البرولاكتين لا بد منه من أجل بدء إفراز الحليب. حتى عندما تعود قيمته طبيعية، فإن للبرولاكتين تأثيراً على إفراز الحليب، لأن إعطاء البروموكريبتين يوقف إفراز الحليب الموجود.

6. التأثيرات الفيزيولوجية للبرولاكتين:

أ. دوره في التوالد:

علاوة على الحمل والإرضاع، فإن الدور الفيزيولوجي للبرولاكتين في التوالد غير معروف جيداً. لكن يدل عليه القيمة المرتفعة للعقم لدى النساء ذات قيم برولاكتين الدم المرتفعة. ومع ذلك يمكن أن يستمر انقطاع الطمث وإفراز الحليب لمدة أشهر أو سنوات بعد الولادة بدون وجود اختلاطات عضوية. نناقش التأثيرات الفيزيولوجية للبرولاكتين في مستويين:

- **في مستوى الغدة الثديية:** تتبع التغيرات المورفولوجية الدورية في النسيج الثديي تطور برولاكتين الدم. يبدأ النمو القنيوي قبل الإباضة، ليصل إلى القيمة الأعظمية قبل الدورات، ثم يتناقص.

- **في مستوى الجسم الأصفر:** للبرولاكتين تأثير موجه-لوتيني لدى العديد من الثدييات. لم يثبت هذا التأثير لدى المرأة. بالمقابل، يبدو أن فرط إفراز البرولاكتين لدى المرأة يؤدي إلى عدم كفاية لوتيينية تحدث اضطرابات في الخصوبة.

ب. التأثيرات الفيزيولوجية إضافة إلى تأثيره التوالدي:

تجريبياً للبرولاكتين تأثيرات على الاستقلاب المائي الشاردي، وذلك عبر تأثيره النيبي الكلوي وعلى النقل الخلوي المائي الشاردي: يؤدي إعطاؤه إلى نقص الإدرار وانطراح Na وk، مع فرط صوديوم الدم وفرط حلولية وإحساس بالعطش. وبالعكس، يثبط فرط الحمل المائي تحرر البرولاكتين.

يبدو أن البرولاكتين له بعض التأثيرات الاستقلابية المشابهة لتأثيرات HGH.

الإفراز الشاذ للبرولاكتين:

لم يتم التعرف بشكل جيد على حالات غياب أو قصور إفراز البرولاكتين. وهي تبدو نادرة ولا تتظاهر إلا في حالة شذوذ إفراز الحليب الفيزيولوجي. ولذلك تختصر المشكلة بفرط برولاكتين الدم.

لاعراض السريرية لفرط برولاكتين الدم:

عتبر حقيقة عدم وجود علاقة بين القيم الجائلة للبرولاكتين من جهة، ووجود لأعراض السريرية من جهة أخرى أحد المكتسبات الرئيسية التي أتت بها المعايرات شعاعية- مناعية الموثوقة حيث يمكن أن توجد قيم برولاكتين الدم هامة جداً في غياب ي ثر للحليب. وبالعكس، يمكن التأكد من ثر الحليب في وجود القيم الطبيعية لبرولاكتين. يدل ذلك على الانفصال الكامل بين التظاهرات السريرية والركيزة لبيولوجية لشذوذات الإفراز البرولاكتيني، وتؤكد المعطيات الحالية الدور الفيزيولوجي لهرمون:

لبرولاكتين ضروري جداً لبدء إفراز الحليب، ولكنه لا يستطيع فعل ذلك بمفرده، لأن إفراز الحليب يتطلب بيئة ستيروئيدية خاصة. بالمقابل، فإن القيم المرتفعة للبرولاكتين ليست ضرورية للحفاظ على إفراز الحليب، ومن المعروف أن برولاكتين الدم يعود للقيمة الطبيعية في الشهر الثالث بعد الولادة، حتى مع استمرار الإرضاع.

لدى المرأة، تمثل التظاهرات السريرية لفرط برولاكتين الدم بثرّ الحليب واضطرابات الدورة (فوضى طمثية، وندرة الطمث و انقطاع الطمث)، يمكن أن يوجد هذان العرضان بشكل منفصل، ولكنهما يمكن أن يترافقا ليشكلا تناذر انقطاع الطمث-ثر الحليب.

قد وصفت على الأقل ثلاثة أنماط من تناذرات انقطاع الطمث - ثر الحليب:

- **انقطاع الطمث-ثر الحليب التالي للولادة (FROMMEL-CHIARI)** يحدث بشكل أساسي لدى من يلدن للمرة الأولى. ويمكن أن يستمر أشهراً حتى سنوات من دون وجود اختلاطات عضوية. وتكون قيم الإستروجينات وموجهات الأقناد منخفضة.

- **انقطاع الطمث-ثر الحليب الذي يحدث في غير حالات بعد الولادة ودون وجود ورم نخامي قابل للكشف (Del Castillo, Argonz).**

- **انقطاع الطمث- ثر الحليب مع وجود ورم نخامي (Albright, Forbes).**

ترتبط مشكلات الدورة باضطرابات إفراز LH-RH التي يحدثها فرط برولاكتين الدم. وفي الحقيقة، يبقى اختبار LH-RH في أغلب الأحيان إيجابياً. يمكن أن نشاهد عودة ظهور الدورات عندما يزول فرط برولاكتين الدم بالبروموكريبيتين أو استئصال الغدوم النخامي الصغير.

وبالخلاصة، من الحكمة أن يطلب معايرة البرولاكتين البلازمي:

- في حالة ثر الحليب، من أجل معرفة ما إذا كانت مرتبطة بفرط برولاكتين الدم.
- في حالة الاضطرابات الطمثية.
- في حالة العقم مع القصور اللوتيني.
- نشير هنا إلى أن قيم البرولاكتين أثناء انقطاع الطمث البسيط أقل من القيم المشاهدة خلال الدورة الطمثية بسبب القيم الإستروجينية المنخفضة.

الإجراء التشخيصي:

من السهل بشكل عام تأكيد ثر الحليب، سواء كان عفوياً أم مرافقاً للمريضة أو عند البحث عنه منهجياً بالفحص السريري لامرأة نادرة الطمث أو دون طمث. الجريان ثنائي الجانب، وقد تكون أشد في أحد الثديين، ويمكن أن يكون له جميع الخواص الوسطية بين السائل الشفاف من نوع اللباء Colostrum إلى المظهر الحليبي الحقيقي.

يجب تمييز ثر الحليب عن الجريانات اللعوية المرتبطة بداء ثديي أو خلل اغتذاء ثديي بسيط أو معقد.

المعطيات السريرية لفحص الأثداء التي يضاف إليها في حال الضرورة الفحص الخلوي للسائل والفحوص الشعاعية يجب أن تسمح بتأكيد التشخيص التفريقي. كما يجب التأكد من غياب المعالجات المانعة للحمل الإستروبروجسترونية أو المهدئة للأعصاب، والباثولوجية الغدية الصماوية (قصور الدرق، قصور النخامى الشامل). في وجود ثر الحليب، تسمح معايرة البرولاكتين بتمييز فئتين:

1. ثر الحليب مع فرط برولاكتين ا لدم:

يمكن تطبيق هذا الإجراء التشخيصي أيضاً على فرط برولاكتين الدم بدون ثر الحليب).

في وجود فرط برولاكتين الدم، فإن المشكلة هي معرفة ما إذا كان يوجد شذوذ عضوي مسؤول، أو إذا كان الأمر يتعلق بفرط إفراز وظيفي. عملياً، تتمفصل الاستراتيجية حول قيمة البرولاكتين.

I. برولاكتين الدم أعلى من 150 نانو/مل. يتعلق الأمر دائماً تقريباً بورم برولاكتيني صغير (قطره أقل من 1 سم) أو غدوم كبير. عندما يزيد البرولاكتين على 500 نانو/مل فالأمر يتعلق دائماً تقريباً بغدوم برولاكتيني عرطل.

القيم الوحيدة في هذا المستوى والمكتشفة في إمراضية اللاورمية هي قيم تعود لقصور الدرق بعد الولادة.

عندما تزيد قيم برولاكتين الدم على 150 نانو غرام/مل، فإن الصورة العصبية-الشعاعية هي التي تضع التشخيص واستقصاء الآفة، وإن التصوير بالمرنان المغناطيسي هو الفحص الأكثر ثقة حالياً. ويمكن أن يتمم استقصاء الامتداد إلى الجوار للغدوم الميكروي بالصورة الشعاعية العظمية والتصوير الوعائي وحقل الرؤية البصرية.

المعالجة جراحية، بشكل عام، بعد محاولة إنقاص حجم الورم بالبروموكريبتين.

II. برولاكتين الدم أقل من 150 نانو غرام/مل: إذا كان يمكن مشاهدة الورم بوجود قيم أقل من 150 نانو غرام/مل. فإن تلك حالات قليلة. ويسمح إجراء الاختبارات الديناميكية المتتالية بتوجيه التشخيص:

1. غياب الاستجابة أو استجابة غير كافية لاختباري TRH والميتوكلوبراميد (MCP): يشير نمط الاستجابة هذا إلى فرط إفراز من نمط ورمي يتطلب إجراء استقصاء بالتصوير M.R.I أفضل من أجل إظهار المحتوى النخامي نفسه.

آ. يوجد ورم نخامي يمكن كشفه: يمكن أن يوجد فرط إفراز للبرولاكتين في حالة ورم نخامي (غدوم خلايا البرولاكتين)

1. الأورام المفرزة: يترافق فرط إفراز HGH (هرمون النمو) الذي يؤدي إلى عملقة أو ضخامة الأطراف بحسب العمر بفرط إفراز البرولاكيتن في 20-40% من الحالات مهما كان العمر، حيث إن الورم كبير وغير معالج. يمكن أن يرافق فرط برولاكتين الدم أيضاً الأورام النخامية بـ ACTH أو TSH أو موجهات الأقناد.

2. الأورام غير المفرزة: ترتفع قيمة البرولاكتين في 25% من حالات الغدومات الكارهة للكروماتين.

إن أورام البرولاكتين الأكثر ارتفاعاً هي تلك التي ترافق الغدومات الكارهة للكروماتين، ويبدو أن قيم الهرمونات تكون أكثر ارتفاعاً عندما يكون الورم أكبر حجماً. يستجيب فرط برولاكتين الدم بشكل متغير جداً للاختبارات الديناميكية عادة لكن بشكل غير كافي.

يشاهد فرط برولاكتين الدم في حوالي ثلث حالات الأورام النخامية، مما يجعل البرولاكتين الهرمون الأكثر إفراطاً في الإفراز. بما أن الأورام اللاوظيفية هي أكثر شيوعاً من الأورام المفرزة، يبدو أن الأعراض الغدية الصماوية الأكثر مشاهدة في حالة الورم النخامي هي فرط برولاكتين الدم. وتكمن الصعوبة في معرفة ما إذا كان فرط إنتاج البرولاكتين ناتجاً عن الورم نفسه، أو إذا كان آتياً من النسيج النخامي الطبيعي الثمالي المتحرر من التثبيط المهادي. إن كل شذوذ في المنطقة يعتقد أنه يضر الاتصال المهادي-النخامي قادر على إلغاء التأثير المثبط للدوبامين و يبدو أن هاتين الآليتين ممكنتان.

3. الغدومات النخامية لخلايا البرولاكتين: خلافاً للأورام النخامية السابقة التي يمثل فرط إفراز البرولاكتين فيها علامة بيولوجية مرافقة، فإنه توجد غدومات نخامية بالبرولاكتين صرفة.

يتعلق الأمر بغدومات تظهر في 85% من الحالات لدى المرأة. وتكتشف غالباً قبل سن 25 بسبب وجود ظروف مفاقمة كالحمل أو تناول الإسترو-بروجسترونات أو المهدئات العصبية. الورم صغير الحجم عادة ويمكن اكتشافه بالتصوير الحديث M.R.I.

يبدو أن الغدوم الدقيق و العرطل ذا تصنيف مرضي مختلف، حيث يشاهد الغدوم الدقيق بشكل خاص لدى المرأة في فترة الفعالية التناسلية، في حين أن الغدوم الكبير أو العرطل أكثر شيوعاً في حالات أخرى: لدى المرأة قبل البلوغ أو بعد توقف الطمث، ولدى الرجل. لا يتطور الغدوم الدقيق إلى عرطل إلا عندما يتعلق الأمر بغدوم عرطل صغير.

بعد المعالجة الكيميائية التي سنعود إليها، تتمثل المعالجة بالجراحة الدقيقة تحت المجهر وذلك بالطريق عبر الوتدي حيث من الممكن أيضاً استئصال الغدوم، مع الحفاظ على النسيج النخامي السليم والتكامل الوظيفي للنخامى. يجري تشخيص الغدوم النخامى بخلايا البرولاكتين كتحليل أخير بواسطة الفحص التشريحي-المرضي للقطعة المستأصلة.

إن الإنذار الجراحي أفضل في حال الغدومات الدقيقة: يشفى فقط 20% من المرضى الذين يحملون غدوماً كبيراً بالجراحة لوحدها مقابل 65% للمرضى الذين يحملون غدومات دقيقة. وتتحسن النتائج كثيراً عندما تكون قيمة برولاكتين الدم أقل من 100 نانو غرام/مل. تقدر قيمة النكس بـ 25%.

ب. لا يوجد ورم نخامي يمكن كشفه:

هل يتعلق الأمر بفرط برولاكتين دم وظيفي أو ورمي؟

يقصد في هذه الحالات فرط برولاكتين البدئي الذاتي أو المجهول السبب، حيث يمكن اتهام مقاومة الخلايا الموجهة للحليب للدوبامين، وكذلك الغدوم الدقيق الصغير جداً الذي لا يمكن إظهاره بالماسح أو MRI.

المعالجة طبية مع المراقبة المنتظمة لقيم البرولاكتين خلال النوافذ العلاجية، وتكرار، الفحوص العصبية- الشعاعية لدى أقل شك.

وفي هذه الحالة تبدو أهمية الاختبار الديناميكي TRH-MLP:

1. تشير الاستجابة السلبية أو غير الكافية في اختبارين إلى ورم غدي مفرز للبرولاكتين: يزداد الاعتقاد حالياً أكثر فأكثر بأنه ربما لا يوجد حد بين فرط الإفراز الوظيفي والورمي، مما

يؤدي إلى صعوبة الفصل بينهما. يمكن أن يكون فرط برولاكتين الدم، الناتج عن خلل وظيفي مهادي، على المدى البعيد قادراً على تحريض تشكل غدومات نخامية يعتقد أنها تتطور نحو الاستقلالية الوظيفية (بنفس الطريقة التي يتشكل فيها تناذر Nelson بعد استئصال الكظر).

على الرغم من أنه من الضروري التفكير بهذه الاعتبارات الفيزيومرضية بحذر، فإنها ليست نظرية فقط. وبالتالي من الحكمة منع فرط برولاكتين الدم المحرَّض ببعض المعالجات (المهدئات العصبية، الإسترو-بروجسترونات) وبشكل خاص الإنقاص المنهجي لجميع حالات ثر الحليب الوظيفية.

2. **تستمر الاستجابة لـ TRH:** في حين أن الاستجابة لـ MCP سلبية أو غير كافية، وفي جميع الحالات أقل من الاستجابة لـ TRH؛ يتعلق الأمر باستجابة ذات نمط مهادي. لا توجد استجابة تحت مضادات الدوبامين لأنه يوجد سابقاً انخفاض في المقوية الدوبامينية في مستوى النخامى السليمة، وإن الانخفاض الإضافي في الدوبامين في المستوى النخامي غير قادر على حث زيادة في إفراز البرولاكتين. لذلك يجب البحث عن حادثة امتدادية غير مفرزة في المستوى المهادي (ورم خلايا نجمية، ورم سحائي).

3. **يوجد فرط استجابة في الاختبارين:** يثبت هذا النوع من الارتكاس المنشأ الوظيفي لبرولاكتين الدم، والناتج عن المعالجة الدوائية خاصة الغدية الصماوية-الاستقلابية (قصور درق محيطي، مبايض متعددة الكييسات)... أو الغامضة السبب.

معالجة فرط برولاكتين الدم:

أ. لا يوجد غدوم:

في غياب الغدوم القابل للكشف، فإن المعالجة الكيميائية مستطبة. المبدأ هو تعديل قيم البرولاكتين من أجل السماح باستعادة الوظائف التناسلية. يجب إجراء مراقبة دورية للمنطقة النخامية لكشف نمو غدومي محتمل، وعندها يلجأ إلى الجراحة لحل المشكلة على المدى الطويل.

..رغم من أن L-dopa قد استخدم في البداية فقد استبدل به في هذا الاستطباب 2-ألفا-
.غو كريبتين أو البروموكريبتين الذي يسوق بشكل مضغوطات 2.5 ملغ والذي يختصر
حنياً معالجة فرط برولاكتين الدم. يؤثر البروموكريبتين مباشرة على الخلايا النخامية
سوجهة للحليب مما يؤدي إلى إنقاص إفراز البرولاكتين. لا يؤثر إلا على خلايا
.برولاكتين ويترك الوظائف النخامية الأخرى السليمة.

.تصل فترة تأثيره لمدة 12 ساعة، يؤدي تناوله العلاجي كل 12 ساعة إلى إلغاء إفراز
.برولاكتين. يؤخذ هذا الدواء في منتصف الوجبة من أجل تجنب عدم التحمل (دوار،
غثيان، ألم رأسي).

.تراوح الجرعة الاعتيادية بين 2.5-7.5 ملغ/يوم. يجب تحديد الجرعة الفعالة للمريضة
بالزيادة التدريجية للجرعات (2.5 ملغ أسبوعياً)، ثم تثبيت الجرعة الأصغرية الفعالية
ودائماً تحت مراقبة قيم البرولاكتين البلازمي.

تعطي الفعالية العلاجية للبروموكريبتين على ثر الحليب مع فرط برولاكتين الدم
الوظيفي أو الورمي انطباعاً مناقضاً، على الرغم من أنه جيد في أغلب الأحيان. وقد
توصلنا من استخدامه في الوقت الحالي إلى النقاط التالية:

آ. في حالة ثر الحليب مع فرط برولاكتين الدم، يؤدي البروموكريبتين إلى نقص تدريجي في قيم البرولاكتين البلازمي وإلى استنزاف إفراز الحليب.

ب. في حالة انقطاع الطمث المرافق، يؤدي انخفاض إفراز البرولاكتين الناتج عن البروموكريبتين إلى صيانة الوظيفة المهادية الطبيعية. ترتفع قيمة موجهات الأقناد من جديد، وتعود الدورات الإباضية الطبيعية للحدوث مع إمكانية الحمل. تتطلب استعادة الوظيفة القندية وجود نسيج نخامي سليم، ولكن لا يحدث ذلك في حال الورم النخامي.

ج. في أغلب الحالات، يعود فرط برولاكتين الدم وثر الحليب بعد توقف المعالجة، ولكن ما زالت الدراسات على المعالجة على المدى الطويل متناقضة.

يمكن أن يغيب التأثير العلاجي للبروموكريبتين في بعض الحالات، سواء في حالة التأثيرات الثانوية الملحوظة أو في حالة الأشكال المقاومة. سيحل جزء من هذه الصعوبة دون شك بظهور الأشكال الغالينية كالبروموكريبتين المديد القابل للحقن lar.

في حال وجود فرط برولاكتين الدم، لا يمثل إعطاء الإسترو-بروجسترونات الاختيار الأفضل المانع للحمل بسبب التأثير المحرض للإيثنيل إستراديول على إفراز البرولاكتين. عند التفكير بمنع الحمل الهرموني، فإننا نستخدم مضغوطات ذات جرعة صغيرة من إيثنيل إستراديول 20-30 مكغ ذات مناخ بروجستروني.

لا يتصور إعطاء الإسترو-بروجسترونات إلا عندما تعاد برولاكتين الدم إلى القيمة الطبيعية مع مراقبتها بالبروموكريبتين.

يسمح بالحمل عند وجود فرط برولاكتين دم وظيفي مراقباً جيداً بالبروموكريبتين.

يجب إيقاف البروموكريبتين عند تشخيص الحمل. ولم يبلغ عن أي تأثير ماسخ، ويسمح بالإرضاع لفترة لا تتجاوز شهرين.

ب. يوجد غدوم صغير بالبرولاكتين:

المعالجة طبية عادة في البداية: حيث تسمح المعالجة المطولة على مدى عدة سنوات، إذا كانت محتملة جيداً، بتأمل حدوث تراجع في النمو الورمي. يمكن التفكير بالمعالجة الجراحية ثانوياً في الأشكال التي يكون فيها البروموكريبتين سيئ التحمل أو غير فعال، ولكن يمكن مناقشتها في وجود الغدومات الصغيرة ذات الإنذار الجراحي الجيد. تسمح الجراحة المجهرية عبر الوتدي باستئصال الغدوم الصغير مع احترام الوظائف الأخرى النخامية.

إن التصرف الواجب اتخاذه في حالة منع الحمل الهرموني أو الرغبة بالحمل هو نفس الذي يتخذ في وجود فرط برولاكتين الدم الوظيفي حيث يسمح بالحمل بعد التحقق أن الغدوم صغير، المتحكم به جيداً بواسطة البروموكريبتين، ولم يزدد حجمه. أثناء الحمل، تقوم المراقبة بشكل أساسي على استقصاء سريري للاندفاع للتطور (شذوذات مجاورة، آلام رأسية) مما يتطلب فحوصاً متممة.

ج. يوجد غدوم كبير أو عرطل:

في حالة الغدوم الكبير، فالمعالجة جراحية أساساً. تجرب المعالجة الطبية بشكل عام في البداية، من أجل إنقاص الكتلة الورمية. كما أنها مستطبة في الفترة التالية للجراحة عندما لا تكون قيم برولاكتين الدم معدَّلة كلياً.

في هذه الحالة، يجب تجنب منع الحمل بالإسترو- بروجسترونات ولو بالجرعات الضعيفة وأما الحمل، فإنه غير مسموح إلا بعد الإنقاص الطبي أو الجراحي للغدوم.

عند تجنب الجراحة، يتطلب الحمل في حال وجود غدوم كبير مراقبة شديدة مع تناول البروموكريبتين علاجياً لدى أقل شك بعودة تطور الورم. بعد الولادة، يفضل عدم الإرضاع، واستعادة المعالجة بالبروموكريبتين حالياً.

2. ثر الحليب بدون فرط برولاكتين الدم:

ما زالت فيزيولوجيته غامضة:

نوبات فرط برولاكتين الدم عابرة لا تكتشف بمعايرة مفردة؟

جزيئة البرولاكتين الشاذة غير مستقصاة بالمعايرة المناعية - الشعاعية؟

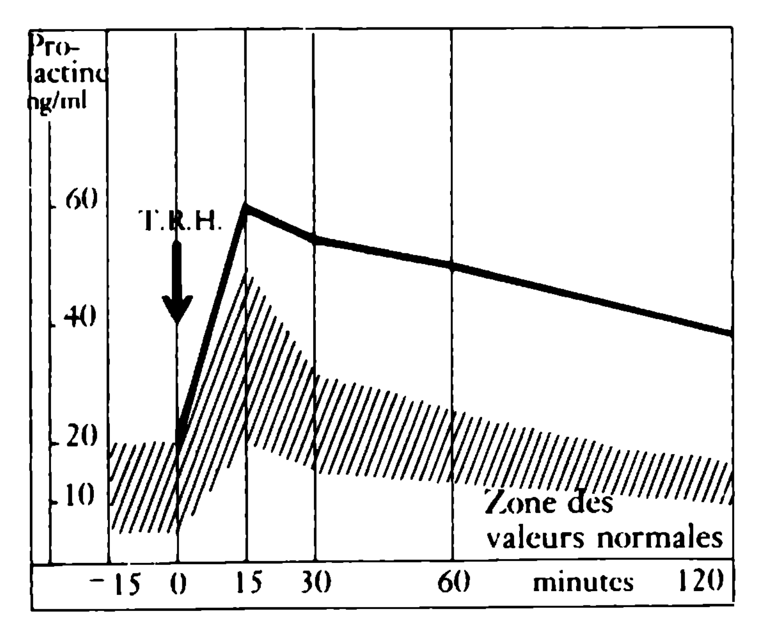
قد لا تكون معايرة البرولاكتين البلازمي قادرة على تقدير القيم الهرمونية الفعالة في المستوى الثديي النسيجي بدقة حيث لوحظت تدرجات بين قيم البرولاكتين المعايرة في البلازما والحليب، حيث تكون هذه القيم أكثر ارتفاعاً.

بالرغم من أن البروموكريبتين يستطيع أن يعطي نتائج جيدة، لكن يوجد حالات متمردة ذات شرح غامض عندما لا يتعلق الأمر بكل بساطة بمداعبات في الحلمة في نطاق الممارسات الجنسية على سبيل المثال.

3. فرط برولاكتين الدم الكامن:

توجد حالات فرط برولاكتين في الدم وظيفية معتدلة ومتأرجحة تكون خلالها المعايرة المفردة في الحدود الطبيعية.

إن القيمة الطبيعية لبرولاكتين الدم لا تستبعد حالة فرط برولاكتين الدم الكامن، الذي يستقصى بالمعايرة الديناميكية (اختبار TRH). نتكلم عن فرط البرولاكتين الدم الكامن عندما تتضاعف القيمة القاعدية الطبيعية، بعد اختبار TRH، أكثر من 3.5 ضعفاً حيث تتجاوز 70 نانو غرام/مل (الصورة 51).



الصورة 51 : مثال عن الاستجابة المفرطة لاختبار T.R.H
مع معدلات قاعدية طبيعية (فرط برولاكتين الدم الكامن)
الزمن 0 = حقن وريدي لـ 250 ميكروغرام من TRH

يستجيب فرط برولاكتين الدم جيداً للمعالجة بالبروموكريبتين، كما هو الحال في الأشكال الأخرى لفرط برولاكتين الدم: مثل فرط برولاكتين الدم المتناوب، فرط برولاكتين الدم النهاري أو فرط برولاكتين الدم المتطور في وجود الإستروجينات داخلية المنشأ (المعالجة بـ HMG) أو العلاجية.

بالتالي من المسوغ إجراء المعايرة الديناميكية للبرولاكتين (اختبار TRH) في حالة ثر الحليب أو انقطاع الطمث مع قيم برولاكتين الدم القاعدية الطبيعية، من اجل استقصاء

ـرط برولاكتين الدم الكامن، القابل للشفاء بالبروموكريبتين. بالمقابل، لا شيء يعلل ـعالجة بالبروموكريبتين عند عدم وجود أي اضطراب يمكن كشفه في إفراز البرولاكتين.

ـن التركيز الحالي على إمراضية برولاكتين الدم يجب ألا ينسينا أن الأمر يتعلق بشذوذات ـدرة نسبياً. يجب الإصرار على منع فرط برولاكتين الدم مع الحذر في وصف بعض ـمهدئات أو الإسترو- بروجسترونات ذات الجرعة الإستروجينية العالية، واستقصاؤها: حيث إن معايرة برولاكتين الدم منصوح بها ليس فقط في حالة ثر الحليب ولكن في أي ـضطراب شديد ومطول في الدورة مهما كان السياق.

الفصل السابع عشر

ألم الثدي Mastodynie

هو ألم الثدي أحادي أو ثنائي الجانب. وهو عرض شائع، يجب الانتباه إليه بشكل جدي، ومعالجته منهجياً حيث تحدث أعراض سريرية ناتجة عن خلل التوازن الإسترو-بروجستروني الذي لا بد من معالجته، على المدى القصير للتخفيف عن المريضة، وعلى المدى الطويل من أجل تجنب أو تأخير آفة ثديية سليمة، ونعتقد أنها تشكل حالياً عامل خطر لسرطان الثدي.

تذكرة فيزيولوجية:

على المستوى النسيجي، يتألف الثدي من 3 مكونات: ظهارية (قنوات ناقلة للبن، وعنبات وعناصر عضلية-ظهارية) وضامة (نسج داعمة) وشحمية. تتغير العلاقة بين هذه النسج المختلفة بحسب التكوين الفردي والعمر والحالة الفيزيولوجية.

على المستوى الفيزيولوجي، تعتمد حيوية الثدي بشكل كبير على الهرمونات:

للإستروجينات تأثيرات رئيسية:

1. تحرض نمو النسج الظهارية، بتأثيرها المحرض للانقسام المنصف، الذي يتظاهر في مستوى الظهارة الغدية الجنسية الأنثوية.
2. تزيد التوعية الوعائية، وبشكل خاص النفوذية، مما يؤدي إلى احتقان الثدي.

3. تزيد حساسية النسيج الظهاري لتأثير البرولاكتين.

البروجسترون:

له تأثير رئيسي في تعديل أو تثبيط تأثيرات الإستروجين :

1. يعارض زيادة النفوذية الوعائية.
2. له تأثير مزدوج متعاكس في المستوى الظهاري : يكبح نمو القنوات الناقلة للحليب بواسطة التأثير المضاد للإستروجين، ولكنه يشارك في تطور العنبات بالتآزر مع الإستروجينات.

الأندروجينات:

لها تأثير بروجستروني كاذب غير كامل، وتبدو مثبطة لتطور الثدي.

البرولاكتين :

له تأثير محرض للانقسام المنصف، ويشارك في التمايز الخلوي بالتآزر مع الستيروئيدات الجنسية. ويزيد مستقبلات الإستراديول.

هرمونات أخرى :

متضامنة في الفيزيولوجية الثديية مع أن دورها الدقيق غير مفهوم جيداً. وهذه حالة الإنسولين والكورتيزول وهرمونات النمو والهرمونات الدرقية.

يتعدل التأثير الثديي للهرمونات الجائلة بوجود المستقبلات في الظهارة والأرومات الليفية للنسيج الضام، وأشهرها هي مستقبلات الستيروئيدات الجنسية. يرتبط تركيز المستقبلات بالغنى الخلوي، ويتناقص في حالة التليف. كما يتغير أيضاً خلال الدورة الطمثية بشكل مشابه لتطور المستقبلات في بطانة الرحم.

أخيراً، يبدو أنه توجد آليات موضعية غدية - ذاتية ونظيرة غدية مستقلة ومسؤولة عن تصنيع إستروجيني حقيقي في المكان اعتباراً من فعاليات الإسترون السلفاتازي

والعطري. حيث يعتقد أن هذه الآليات الموضعية تعدل الاستجابة للستيروئيدات الجائلة. وبالتالي فإننا نفهم تنوع اللوحات السريرية، وخاصة تناوب و تنوع الاستجابة العلاجية للهرمونات المختلفة المعطاة.

يتغير التحريض الهرموني للثدي بالنتيجة خلال الدورة الطمثية:

- **في الطور الجريبي**: يكون الثدي تحت التأثير الإستروجيني فقط ويحدث تكاثر في القنوات الناقلة للحليب. وإن القمة الإستروجينية قبل الإباضية مسؤولة أحياناً عن ظواهر توتر الثدي وسط الدورة (حوادث وذمية ناتجة عن زيادة النفوذية الشعرية).

- **في الطور اللوتيني**: يوازن ظهور البروجسترون تأثير الإستروجينات، حيث يتوقف نمو القنوات الناقلة للحليب وتتطور العنبات.

- **خلال الدروات الطمثية**: حتى بداية الطور الجريبي (اليوم '8-'10 من الدورة)، تكون قيم الإستروجينات ضعيفة، ويختفي البروجسترون. تتراجع البنى الظهارية ويصبح الثدي جاهزاً للاستقصاءات السريرية و نظيرة السريرية.

وبالتالي نفهم إمكانية حدوث ألم الثدي بالحوادث الاحتقانية، **اعتباراً من خلل التوازن** الهرموني البسيط على حساب البروجسترون: **"فرط الفوليكولين Folliculinie"** النسبي، أو القصور اللوتيني للجسم الأصفر التالي عادة لاضطراب مركزي في إفراز موجهات الأقناد. يجب معرفة أن خلل التوازن الإسترو-بروجستروني يمكن أن يكون صامتاً، ولا يعبر عن نفسه إلا في المستوى النسيجي الثديي ولا يمكن كشفه بمعايرة الإستراديول والبروجسترون البلازمي.

يؤدي تكرر الظواهر الدورية الطبيعية على المدى الطويل إلى حدوث انغماد ليفي-شحمي للثدي بسبب التناقص التدريجي في النسيج الغدي. بالمقابل، يؤدي التكرر الدوري للحوادث الإمراضية كخلل التوازن الإسترو-بروجستروني إلى هرم حَثلي مؤهب للإصابات الثديية السليمة.

إن ذلك متغير جداً ويمكن أن يحدث للمكونات الثلاثة: فرط تنسج ظهاري (غدوم، ليفوم غدي ناتج عن تحريض الانقسام المنصف مختل التوازن)، أو ضام (تصلب ضام ارتكاسي لتكرر الظواهر الوذمية) أو شحمي (تصلب شحمي).

تسمح هذه المفاهيم بفهم دور المعالجة البروجسترونية في معالجة ألم الثدي والوقاية من إصابات الثدي، وفي بعض الحالات الوقاية من سرطان الثدي حيث يوجد لدى المريضة الحاملة لإصابة ثديية سليمة خطر تطوير سرطان ثدي أكثر بـ 3-4 أضعاف الآخرين.

أخيراً، يجب معرفة دور الأرضية النفسية الخاصة في حدوث تطور هذه الإمراضية الثديية، حيث يتعلق الأمر بداء نفسي جسدي حقيقي. و أما دور الحوادث النفسية-العاطفية فهو معروف جيداً، ومن المحتمل أن لا يكون ألم الثدي إلا تجلياً (في المستوى الثديي) لخلل توازن استرو-بروجستروني مرتبط بعسر إباضة نفسي المنشأ. وبالعكس، فإن الألم الثديي قد يعكس رهاباً لسرطان الثدي موجوداً على المستوى النفسي.

سريرياً:

من السهل وضع تشخيص ألم الثدي. فهو ألم ثدي أحادي أو ثنائي الجانب من نوع التوتر أو الحرق الموضعي، والذي يميز بسهولة عن الآلام الصدرية ولاسيما عندما يكون الحدوث دورياً، كما هي الحالة عادة.

كما هي الحال في أغلب التناذرات الفردية، فالمشكلة هي معرفة متى يصبح التوتر الثديي السابق للطمث ألماً ثديياً إمراضياً يجب معالجته ومراقبته.

تحدث ظواهر احتقانية، تظهر في اليوم 2'-3' قبل الدورة (أو في الفترة السابقة للإباضة) وتختفي عند حدوثها، لدى أغلب النساء، ويمكن اعتبارها فيزيولوجية.

عملياً، يقصد بألم الثدي الألم الذي يدفع المريضة لاستشارة الطبيب، بسبب شدته ومدته، ويتظاهر بشكل منتظم. يوجد جدولان تخطيطيان كبيران، نميز بينهما جميع الأشكال الوسيطة:

I. ألم الثدي المفرد لدى الفتاة الشابة:

هو ألم ثدي ثنائي الجانب بشكل عام منتشر (ظهر، الوجه الداخلي للذراع) بحسب تطور الأثداء، يحدث في الفترة السابقة للطمث وأحياناً قبل الإباضة.

يهدف سؤال المريضة للبحث عن السوابق العائلية، ويحدد انتظامية الدورة الطمثية، والمشاركة المحتملة لظواهر أخرى قبل طمثية (زيادة الوزن) ووجود ظواهر ألمية تناسلية دورية أخرى. يمكن إجراء الفحص السريري في فترات مختلفة من الدورة، من أجل تقدير تغير الظواهر الشخصية. و يجب إجراء أحد الفحوص في الفترة التالية للطمث مباشرة حيث يكون الثدي مرتاحاً أقل حرارة وحساسية. الفحص يجب أن يتضمن الزمنين الاعتياديين:

- **الفحص المنفعل**: فحص و جس الثدي حيث المريضة عارية حتى الخصر وفي وضعية الجلوس.

- **الفحص الفعال**: تحريك المريضة (في وضعية الاضطجاع)، ثم تحريك الثدي على المستوى العضلي.ولا يكون الفحص تاماً بدون استقصاء الحفرتين الإبطية وفوق الترقوية.

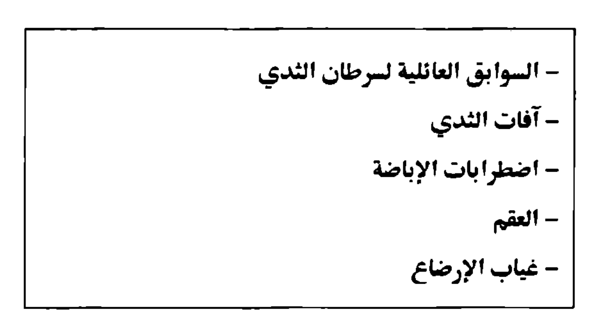
في حالة الألم الثديي المعزول، يكون الفحص طبيعياً تماماً، ولا يوجد أي شذوذ يمكن كشفه سريرياً في مستوى الثدي. يجب التخفيف عن المريضة ومراقبتها على المدى الطويل.

ترتبط المعالجة بتقديم المعلومات الواضحة للمريضة التي يجب طمأنتها على طبيعة هذا الألم الدوري وخاصته الهرمونية. أما المعالجات المساعدة المفضلة دائماً. ففي مسكنات الألم ومضادات الالتهاب الخفيفة والفيتامين A والمقويات الوريدية حتى المدرات الخفيفة في حالة الظواهر الوذمية السابقة للطمث. يجب تجنب المركبات والمهدئات النفسية المتعددة. والتي قد يبدو استخدامها مسوغاً حسب الأرضية، وذلك بفعل تأثيرها الموجه للثدي غير المباشر المحتمل، ولو كان خفيفاً (عسر إباضة، أو فرط إفراز البرولاكتين).

إن المعالجة بالبروجسترون هي الأكثر استطباباً، سواء بالنسبة لتأثيراته المباشرة أم دوره الواقي من التحول إلى mastose. و يجب تجربة تطبيق هلام البروجسترون في البداية، لأنه فعال ودون تأثيرات جهازية. لكن قد تصاب بعض المريضات بتثبيط العزيمة عند التطبيق على المدى الطويل.

يعطي استخدام البزوجسترونات الصنعية القريبة من البروجسترون (ريتروبروجسترون rétropnogestrone، ديمي جيستون démégestone) عن طريق الفم في القسم الثاني من الدورة، نتائج ممتازة، ويمكن الاستمرار بها دون مساوئ على المدى الطويل حتى لدى المريضات الشابات.

يجب أن تقوم **المراقبة** بناء على معلومات واسعة من المريضة، وهي يجب أن تفحص بنفسها ثدييها بانتظام بحسب النماذج المحددة التي تُعلمها، والبحث عن التغيرات كظهور كتلة كما يجب أن تبحث المراقبة عن عوامل الخطورة العالية لسرطان الثدي (الجدول 15).


- **السوابق العائلية لسرطان الثدي**
- **آفات الثدي**
- **اضطرابات الإباضة**
- **العقم**
- **غياب الإرضاع**

الجدول 15 : العوامل الرئيسية لخطر الإصابة بسرطان الثدي

في هذه الحالات، يجب أن تتضمن المعالجة إيضاح الدور الوقائي للحمل والإرضاع للمريضة الشابة وعلى المستوى العملي (وباستثناء الحالات الخاصة) يبدو كافياً رؤية الفحص السريري السنوي أو كل سنتين من أجل ألم الثدي المفرد. المعايرات الهرمونية غير مفيدة في حالة ألم الثدي المفرد لدى الفتاة الشابة، فإن تصوير الثدي غير مجدٍ أيضاً (حيث إن الأثداء كثيفة جداً شعاعياً)، إلا عندما تصرح المريضة بعوامل ذات خطورة.

تختفي اللوحة السريرية لألم الثدي عفوياً، بعد الحمل على سبيل المثال.

II. ألم الثدي على آفة ثديية لدى امرأة أربعينية:

يبقى ألم الثدي إيقاعياً مع الدورات الطمثية، ولكن توجد تظاهرات أكثر أهمية مع ستمرار ألم الثدي لعدة أسابيع، أو على العكس، اختفاء الأعراض خلال عدة أشهر. يدفع هذا التطور غير المنتظم غالباً خلال عدة سنوات لشرح نتائج المعالجة بشكل حذر.

يكتشف الفحص وجود، نوى غير منتظمة، ذات حجم متغير مع الزمن بشكل أحادي أو ثنائي الجانب. إن وجود ضخامات عقدية هو أمر غير نادر. يجب البحث دائماً عن السيلان الحلمي. تترافق الإصابة المؤلمة مع أعراض أخرى لخلل الوظيفة التناسلية: تناذر ما قبل الطمث وذمي أو نفسي، عسر الطمث، آلام حوضية.

الفحوص المتممة لا غنى عنها هنا:

- يثبت تصوير الثدي mammographie وجود الأثداء غير المتجانسة في حالة الانغماد الشحمي Par Endeoito ، مع نوى أكثر كثافة، كيسية أحياناً.
- يشكل الإيكوغرافي الثديي متمماً لا غنى عنه لتصوير الثدي في استقصاء وتشخيص الآفات بفضل قدرته على تحليل البنى.
- يشكل الخزع الخلوي، الموجه بالإيكوغرافي، إجراء تخصصياً ولكن له قيمة كبيرة بشرط إجرائه من قبل طبيب خبير.

توجد 3 استطبابات دقيقة للجراحة من أجل الدراسة النسيجية:

عنصر شك على أحد المستويات: السريرية (تغيرات حلمية أو جلدية، ظهور جريان)، أو تصوير الثدي (تكلسات دقيقة، تثخن أو انجذاب جلدي، صورة نجمية) أو الخلوية. عندما يسمح الاستقصاء بالتوصل لألم الثدي الناتج عن آفة ثديية سليمة. من الضروري أيضاً التخفيف عن المريضة ومراقبتها على المدى الطويل.

آفة واضحة : نسبياً لدى امرأة عالية الخطورة.

مريضة تطلب الاستئصال بإلحاح: حيث يتعلق الأمر باستطباب نفسي شرط الإحاطة بشخصية المريضة وعدم تعريضها لخطر أن تصبح "محرومة من الثدي".

تستعين المعالجة بالبروجسترون، مع بدء شلال حقيقي في حال الضرورة إذا كانت النتائج غير كافية: البروجسترون عبر الجلد ثم البروجسترونات الصنعية القريبة من البروجسترون، وفي حال الإخفاق، P.S الأقوى (النور-أندروستانات nor-androstanse).حيث يمكن إعطاء هذه الأخيرة بجرعات أعلى خلال الأيام العشرة الأخيرة من الدورة. ومن الممكن أيضاً وصفها لـ 3 أسابيع من أصل أربعة. لهذا النمط من المعالجة تأثير إضافي مانع للحمل، ولكن قد يؤدي إلى ضمور بطانة الرحم وزيادة الوزن.

باستثناء المعالجة البروجسترونية، اقترحت عدة أنماط من المعالجة الهرمونية. ويستعان بها في حالات خاصة.

يعتبر التاموكسيفين مضاداً إستروجينياً نوعياً قليلاً ما يستخدم بجرعة مستمرة 20 ملغ/يوم بسبب الفعالية الإستروجينية داخلية المنشأ التي يحرضها. بجرعة 20 ملغ لمدة 5 أيام في بداية الدورة، ترتبط فعاليته بالقصور اللوتيني لدى المريضة.

- للبروموكريبتين فعالية غير ثابتة في غياب اضطرابات برولاكتين الدم.
- يعتقد أن مماثلات LH-RH التي تلغي أي فعالية إستروجينية داخلية المنشأ تحسن العلاقات الوظيفية للآفة الثديية المستعصية. إنها لا يمكن إعطاؤها على المدى الطويل، ولا تشكل استجابة كاملة لهذه الإمراضية المزمنة.
- يعتبر mastose أحد الاستطباب المميزة للدانازول وقد سوّق شكل ذو جرعة خاصة من أجل هذا الاستطباب، تتراوح الجرعة اليومية العلاجية بين 200-300 ملغ.
- أخيراً يقترح استئصال الثدي تحت المحفظي في حالات مستعصية على المعالجة الدوائية لدى المريضات ذوات الخطورة العالية.

المراقبة:

مشكلة الأساسية هي الخوف من سرطان الثدي، لسببين على الأقل.

1. نكرر أنه يحدث بنسبة 3 إلى 4 أضعاف في الأثداء المصابة بـ mastose.
2. يصعب كشفه حين تكون العلامات الأولية للتنشؤ مختلطة ومقنّعة بالعلامات السريرية و الشعاعية لـ mastose.

يجب أن تتضمن المراقبة :

- فحص سريري كل 6 أشهر و إن المريضة هي التي تراقب نفسها بفعالية أكبر، ويجب الاستعانة بمشاركتها الفعالة. حيث يجب على المريضة أن تراقب mastose، وأن تعرض نفسها على الطبيب عند حدوث تغير مفاجئ، وإن للفحص المنتظم الذاتي للصدر أهمية أكبر بكثير من الفحص كل 6 أشهر، إذا أجري بشكل جيد.
- تصوير جديد للثدي mammopgraphie بعد سنة، عند غياب التغيرات السريرية الموجهة التي أشرنا إليها سابقاً (أو استمرار العقيدة المفردة على الرغم من الانغماد العفوي أو العلاجي لـ mastose أو ظهور ضخامات عقدية)، ويعتبر مراقبة مباشرة شعاعية للثدي و يرتبط تكرار تصوير الثدي بعد ذلك بالتطور السريري والشعاعي للآفات mastosiques.
- يأخذ الإيكوغرافي شيئاً فشيئاً مكاناً هاماً عند إجرائه بأيد خبيرة، لورم صغير.
- يناقش الخزع الخلوي أو الاستقصاء الجراحي بحسب المعطيات السريرية والشعاعية.

يختفي ألم الثدي والإصابات الثديية السليمة عادة مع نضوب الإفرازات المبيضية عند سن اليأس و يسبق هذا عادة باشتداد الإصابة خلال الفترة السابقة للطمث بسبب الوجود شبه الدائم، في هذه الفترة من الحياة التناسلية، لقصور لوتيني مختلف الشدة والمدة.

قد يحدث أن تستمر الإمراضية الثديية وتبدي بعض التطور بعد التوقف النهائي للدورات الطمثية حيث يحتفظ بعض النساء بمستوى إستروجيني داخلي المنشأ متغير، ولكنه قد

يكون مهملاً لفترة عدة أشهر حتى سنوات بعد سن اليأس. ومهما كان الأمر، ينصح حالياً بمتابعة مراقبة الإصابة الثديية بعد اليأس، عند إمكانية معرفة ما إذا كان سرطان الثدي التالي لسن اليأس يحدث بشكل مفضل لدى امرأة مصابة قديماً بـ mastose.

حالة خاصة:

ألم الثدي ومنع الحمل الهرموني:

يثبت ظهور ألم الثدي تحت الإسترو-بروجسرونات أن المركب موضوع التساؤل مسؤول عن خلل توازن استرو-بروجستروني في مستوى الثدي لدى للمريضة المعتبرة. لا يتعلق الأمر بدليل حاسم من أجل إيقاف منع الحمل الهرموني. بالمقابل، لا بد من تغيير المركب والتحول إلى مناخ بروجستروني ملحوظ يؤدي إلى اختفاء ألم الثدي. ينصح بإيقاف المركب المسؤول عن ألم الثدي، اعتماداً على المفاهيم الفيزيومرضية الحالية.

بينت التجربة أن ألم الثدي هو أحد الأعراض الأكثر إهمالاً بالنسبة للمريضة مقابل متابعة تناول الإسترو-بروجسترونات.

بسبب تحمله التام على المستويات الأخرى، يشكل ألم الثدي مع اضطرابات الدورة الطمثية التأثيرات الثانوية الأكثر تميزاً عند استخدام الإسترو-بروجسترونات ضعيفة الجرعة.

بالمقابل، يمكن أن يؤدي منع الحمل باستخدام البروجسترونات صغيرة الجرعة، التي تحقق معالجة بروجسترونية حقيقية مستمرة، إلى منع حقيقي لإصابات الثدي.

في الحقيقة، بسبب التثبيط المهادي- النخامي الأقل اكتمالاً، يؤدي هذا النوع من المعالجة إلى استمرار فعالية مبيضية إستروجينية يعتقد أنها تؤدي إلى خلل توازن استرو-بروجستروني داخلي المنشأ.

بالخلاصة:

يبدو أن فيزيومرضية ألم الثدي بدون أو مع آفة ثديية مشاركة، ومعالجته ترتكز على البروجسترون. وإن المشكلة الأساسية، لدى هذه المريضة التي تشك بسرطان الثدي والتي تبدي خطورة أعلى من القيمة الوسطية، هي الحصول على المشاركة الفعالة.

نكرر أن الاكتشاف السريري المبكر ينتج عن المريضة التي تراقب وتفحص نفسها بشكل منتظم حيث يلعب الطبيب دوراً مزوداً للمعلومات ودوراً دعماً في هذا المستوى. وهو الذي سيقوم (بناء على شخصية المريضة) بمواجهة الصعوبتين التقليديتين: تجنب كثرة الاستقصاءات غير المفيدة لدى مريضة قلقة، وبالعكس معرفة كيفية إجراء استقصاء حان وقت إجرائه لدى مريضة دون إقلاقها.

الفصل الثامن عشر

سن اليأس Ménopause

توافق فترة اليأس توقف الوظيفة المبيضية، مما يؤدي إلى الهرم التدريجي للعضوية. إذاً ولا يمكن تفسير كل شيء بعوز الإستروجينات، ولا يكون الحل فقط بإعطائها: يشكل توقف الطمث أحد هذه الحالات حيث يتدخل الطبيب حسب الاعتبارات التي أحد جوانبها فقط هو الجانب الطبي.

إن توقف الطمث، أو الاختفاء النهائي للنزف الطمثي، تالٍ لاستنفاد المبيض في عناصره الوظيفية، الجريبات الأساسية. وبالتالي فهو ظاهرة فيزيولوجية لا بد منها في حياة كل امرأة تصل لعمر معين. و تحدث هذه الظاهرة لدى المرأة بعد عدة عقود:

كان متوسط حياة المرأة 23 سنة في الإمبراطورية الرومانية، و33 سنة في القرون الوسطى، وفي بداية القرن أصبح متوسط حياة المرأة 48 سنة في البلدان الصناعية وصار منذ ربع قرن 58 سنة. ومنذ ذلك العصر أصاب توقف الطمث أو سن اليأس عدداً كبيراً من النساء وأصبح مشكلة طبية. ولذلك السبب، ولطول حياة المرأة الذي زاد بفضل تحسن الشروط الفيزيو-اقتصادية والصحية وبفضل الطب ذي الفعالية المتزايدة فقد اعتبر انقطاع الطمث حالة فيزيولوجية أقل من اعتباره مرضاً حقيقياً.

بالنسبة للطبيب، فإن المشكلة أكثر تحديداً. فالمرأة الآيسة هي مستشيرة يومية له. وسيزداد ذلك، حيث إن متوسط الحياة 78 سنة بالنسبة للفتيات اللواتي ولدن في عام 1970. حيث يوجد العديد من الأسئلة:

- من يعالج وكيف وكم من الوقت؟
- والكثير من الأسئلة التي لا يمكن الإجابة عليها بحسم، بسبب تعدد الآراء.

إن هدف هذا البحث هو مناقشة وتوضيح بعض النقاط المحددة لإنشاء عدد معين من المعطيات التي يستطيع الطبيب اعتباراً منها أن يحدد تصرفه بحسب الحالة الخاصة لكل مريضة.

يوجد حالياً في المجتمع الفرنسي أكثر من 8 ملايين امرأة آيسة، تهتم بصحتها أكثر فأكثر. بالعكس، يشير العديد من الاستقصاءات إلى أن الكادر الطبي لا يبدي لطفاً خاصاً لهذا النوع من المريضات اللواتي يتحملن بشكل سيئ همهن الجمالي والجنسي ويشيرون إلى العامل النفسي المسبب للأعراض. كما يتخوف العديد من الأطباء من استخدام المركبات الهرمونية سواءً على المدى القصير أم الطويل الموجودة منذ حوالي 30 سنة أكثر من تخوفهم من خلق جزيئات جديدة.

تذكرة فيزيولوجية:

1. على المستوى الفيزيولوجي:

تتألف ركيزة انقطاع الطمث أو سن اليأس من استهلاك المبيض من جريباته الأساسية حيث يبدأ نقص عدد هذه الجريبات منذ الحياة داخل الرحمية، منذ تشكل المبيض وغزوه من قبل الخلايا القندية GYNOCYTES التي يكون عددها ثابتاً منذ البدء. ويحدث هذا الانخفاض بسبب التنكس المستمر، منذ تلك الفترة، لعدد من الجريبات التي تتأسس عملياً في السداة المبيضية، وبآلية لا نعرف أي شيء عن تنظيمها.

يبدي منحني التدرك المبيضي التدريجي أشد حادثتي تنكس، في الشهر الخامس من الحياة داخل الرحم وفي البلوغ. ويستمر هذا التدرك حتى الاختفاء الكامل للجريبات مع كل دورة إباضية حتى بلوغ سن اليأس حيث يتم تنكس عدد كبير من الجريبات التي تخضع لنضج متزامن مختلف الدرجة، والتي تسمح بإباضة واحد منها.

2. على المستوى السريري:

يؤدي اختفاء الجريبات المبيضية إلى اختفاء الإباضة وبالتالي العقم النهائي. ومع ذلك يمكن أن تضطرب الآلية الإباضية كثيراً قبل أن يصبح استنفاد المبيض كاملاً.

كما يمكن أن يترافق عدم الإباضة باستمرار إفراز الإستروجينات من القِراب Thèque الداخلي للجريبات القديمة بتأثير موجهات الأقناد النخامية. ولذلك السبب يمكن مشاهدة نزوف بطانية-رحمية ذات انتظام مختلف الشدة، وهي نزوف طمثية وظيفية حقيقية مسؤولة سريرياً عن عدم الانتظام الذي يسبق التوقف النهائي للطمث. وهذه النزوف الرحمية مثيرة للقلق بسبب غزارتها أكثر من التشخيص التفريقي الذي تطرحه مع سرطان بطانة الرحم الذي تتوضع قمة تواتره في هذا العمر.

أخيراً، وسط هذه الاضطرابات، تدخل الآلية الإباضية من وقت إلى آخر، وهي المسؤولة أحياناً عن الحمل المتأخر.

تعتمد هذه الأعراض على النماذج المختلفة للتدخل السريري لسن اليأس: شديد ونهائي أو، على العكس، مسبوق بعدد من الدورات اللاإباضية أو اضطرابات الدورة مختلفة الشدة.

3. على المستوى البيولوجي:

يؤدي توقف الفعالية المبيضية إلى اختفاء آلية التلقيم الراجع. ويؤدي إلى ارتفاع هام جداً في قيم موجهات الأقناد، لأنه من المعروف أن النخامى تزيد إفراز المحرض الموافق عندما تصبح الغدة المحيطية المعتمدة عليها (الدرق، قشر الكظر) غير وظيفية. وهذه الزيادة ثابتة وهامة بالنسبة لـ FSH الذي اختفت جريباته المبيضية الهدفية، ولم تعد تفرز المثبطين. بالمقابل، فإن هذه الزيادة متغيرة أكثر بالنسبة لـ LH، وتتغير بقيم الإستراديول الجائلة، يستمر فرط الإفراز هذا حتى عمر متقدم جداً، ومن المعروف أن الإطراح البولي لهذه المحرضات هو القاعدة لاستخدامها العلاجي (HMG).

يوجد بعد سن اليأس كميات معينة من الستيروئيدات الجائلة. يختفي الإفراز الدوري للبروجسترون، ويؤدي عدم الإباضة إلى توقف تشكل الجسم الأصفر، بالمقابل يستمر إفراز الإستروجينات والأندروجينات. يمكن أن يتأثر قشر الكظر قليلاً بالحوادث الانغمادية لتوقف الطمث ويستمر في إفراز كمياته الفيزيولوجية من الإستروجينات. يتابع المبيض، كما سنرى بعد ذلك، إفراز هذين النوعين من الستيروئيدات.

4. المبيض بعد سن اليأس:

الذي يكون بشكل تجاعيد الدماغ والذي يتشكل من السداة و يسمى الجسم الأبيض، و يستمر كغدة صماء يتغير إفرازها ووظيفتها بتأثير الكميات الهامة من المحرضات النخامية حيث تفرز خلايا السداة القليل من الإستروجينات بشكل مباشر، ولكنها تبالغ في إفرازها الفيزيولوجي من الأندروجينات، وهذه الأخيرة مسؤولة جزئياً عن حوادث الشعرانية التالية لسن اليأس.

الأعراض السريرية لسن اليأس:

على المستوى السريري وكذلك الفيزيولوجي، يمكن أن نميز بدقة فترتين مختلفتين جذرياً عند حدوث سن اليأس:

- فترة العشر سنوات التي تسبق التوقف النهائي للدورات، وعادة بين 40 و50 سنة، والتي توافق فيزيولوجياً إقفاراً تدريجياً للوظيفة اللوتينية: وذلك ماقبل أو حول سن اليأس.
- الفترة التي تلي توقف الطمث، وغالباً اعتباراً من سن 50 سنة، والتي توافق فيزيولوجياً حرماناً إستروجينياً مختلف الشدة.

I. ماقبل سن اليأس:

1) على المستوى الفيزيولوجي:

يوافق ماقبل سن اليأس حرماناً تدريجياً من البروجسترون أي الاختفاء الواضح لـ:

- تأثيرها المضاد الأندروجيني، وبشكل خاص على الجهاز الشعري-الزهمي والجلد.
- تأثيرها المضاد للإستروجين الذي يعارض زيادة النفوذية الشعرية والفعالية المحرضة للانقسام المنصف على الظهارة الجنسية.

يؤدي الانخفاض التدريجي في الفعالية اللوتينية، بسبب القصور اللوتيني أو الدورات اللاإباضية إلى حالة فرط الإستروجينية النسبية. و تدعو مجموعة من الدلائل الفيزيولوجية والإحصائية المتوافقة للاعتقاد حالياً أن فرط الإستروجينية النسبية هذه تساعد ظهور السرطانات التناسلية-الثديية. ربما يصدق هذا على سرطان الثدي، ولكنه يصدق بشكل خاص على سرطان بطانة الرحم الذي يلي تاريخاً طويلاً من التحريض الإستروجيني اللا متوازن: (عدم انتظام الدورات، تناذر المبايض التصلبية متعددة الكييسات، الأورام الإستروجينية، فرط التنسج البطاني الرحمي السليم).

تشكل هذه العناصر دلائل إضافية لمعالجات بروجسترونية واسعة لهذه الفترة من الحياة التناسلية.

2) على المستوى السريري:

يوجد (ولكن بشكل غير دائم) لدى العديد من النساء فترة مضطربة تمتد لفترة عشر سنوات بين 40 و50 سنة، وندعوها الفترة السابقة لتوقف الطمث وصفت "كقلق حقيقي لانتظار توقف الطمث أو سن اليأس" أي ما يتعلق بالدورات والإباضة. تقلق المرأة التي ما تزال شابة من كل ما يتعلق بحياتها التناسلية-الجنسية، وتقلق من لا شيء، وينشغل بالها من ألم الثدي ومن اضطراب الطمث المحتمل، ومن تغيرات غزارة دوراتها الطمثية، والاهتمام الجنسي من شريكها.

يعلل هذا القلق الاستشارات العديدة، حيث يجب سماع المريضة وفحصها وطمأنتها. وسيكون لدينا الفرصة من وقت إلى آخر لاستقصاء الأمراض العضوية في بدايتها. وبعد ذلك تأتي البداية السريرية للاضطرابات التي تكون فجائية غالباً حتى يبدأ توقف الفعالية المبيضية التدريجي. إن هذه البداية السريرية للاضطرابات المحتملة ليس لها علاقة زمنية غالباً مع حدوث انقطاع الطمث.

كما يمكن أن يتظاهر فرط الإستروجينية سريرياً:

- ظهور أو اشتداد تناذر ماقبل الطمث وألم الثدي الذي تصبح دوريته أقل وضوحاً شيئاً فشيئاً.
- زيادة الوزن بسبب الآلية المزدوجة للاحتباس المائي السابق للطمث (الذي يتراجع شيئاً فشيئاً بصعوبة) وزيادة الشهية.
- من غير المستبعد أن يشارك فرط الإستروجينية هذا في الصعوبات النفسية القلقية أو الاكتئابية، وذلك بسبب التأثير المعروف للستيروئيدات الجنسية على استقلاب الأمينات الدماغية والأفيونات داخلية المنشأ.
- يمكن أن تبقى الدورات الطمثية منتظمة سنتين إلى 3 سنوات قبل التوقف النهائي للدورات. ومع ذلك، فإن انتظامية هذه الدورات ليست ضماناً لوظيفة لوتينية جيدة، حيث إن أكثر من نصف الدورات عسيرة الإباضة أو تتضمن قصوراً لوتينياً في تلك الفترة، ودورات لا إباضية تماماً يمكن أن تستمر منتظمة إذا بقي الإفراز الإستروجيني دورياً.

3) على المستوى البيولوجي:

من غير المفيد تقدير إفراز البروجسترون إلا في حالات محددة من القصور اللوتيني المؤكد عملياً:

- إذا كانت الدورات غير منتظمة.

- إذا كانت الدورات منتظمة، عندما يبين المنحني الحراري خاصتها اللاإباضية أو منحنٍ حراري قصير أو غير منتظم بشكل غير طبيعي.

عندما تكون هذه الدورات منتظمة والمنحني الحراري طبيعي، تسمح معايرة البروجسترونية البلازمية بتحديد القصور اللوتيني الصامت، ولكنه المؤكد عندما تتوافق قيمة 3.5 نانوغرام/مل مع انزياح حراري (يقدر أن هذه القيمة يجب أن تكون معادلة على الأقل لـ 10 نانوغرام لتدل على وظيفة لوتينية كافية تؤمن على سبيل المثال الاغتذائية الثديية السليمة).

4) على المستوى العلاجي:

للمعالجة البروجسترونية العديد من الفوائد، علاوة على دورها الواقي المحتمل من ظهور بعض السرطانات التناسلية: تنظيم الدورات الطمثية، اختفاء عدم الراحة المرتبطة بفرط الإستروجينية النسبية، حتى التأثير المانع للحمل.

يجب أن تبدأ المعالجة عندما يستقصى القصور اللوتيني. البعض ينصح بها منهجياً اعتباراً من سن 45 سنة.

لا توجد معالجة مثلى بالبروجسترون، حيث يبدو أن الامتصاص الهضمي للبروجسترون الطبيعي المعطى بالفم بشكل جرعات صغيرة غير منتظم. وتحرض البروجسترونات الحقنية المديدة اضطرابات في الدورة الطمثية. أما البروجسترون الجلدي فلا يؤثر إلا موضعياً بدون أي تأثير جهازي.

تبقى P.S ولكن يختلف استقلابها وتأثيرها الفيزيولوجي بشكل كبير حسب النسيج المستقبل المعتبر. يجب إذاً اختيار P.S بحسب التأثير المنتظر:

- الديمجستون démégestone، البروميجيستون promégestone وأسيتات النوميجيسترول nomgestrol والريتربروجسترون retroprogrsterone التي لها تأثيرات قريبة من تأثيرات البروجسترون.

- لأسيتات الكلورماديبون chlormadinone القليل من التأثيرات الثديية.
- للنورإيتستيرون norethisterone والللينيسترينول lynestrénol تأثير بطاني رحمي قوي جداً (ومن هنا تأتي أحياناً بعض حالات الضمور العلاجية)، ولكنها ابتنائية.
- إن أسيتات الميدروكسي بروجسترون ودي أسيتات الإيتينوديول éthynodiol أقل قوة ولكنها أقل بنائية. ومع ذلك، فإن استخدام الأول يبدو مسؤولاً عن ظهور فرط توتر شرياني لدى بعض المرضى.
- تستخدم P.S في الطور اللوتيني النظري (الجزء الثاني من الدورة) من اليوم 10' إلى 15'. كما يمكن استخدام اللينيسترينول والبروميجيستون وأسيتات النورميجسترول في مخطط منع الحمل من اليوم 5' إلى 25' من الدورة.
- يجب أن تعوض المعالجة البروجسترونية الملائمة عندما يكون ممكناً فرط الإستروجينية النسبي الفيزيولوجي لسن اليأس من أجل تخفيف الأعراض ومعارضة الأخطار المحتملة على المدى الطويل.

لا يوجد أي مضاد استطباب عملياً، لهذه المعالجة. و مع ذلك يجب المراقبة المنتظمة السريرية (الوزن، TA) والبيولوجية (مخطط الشحوم بشكل أساسي). ولاسيما عند وصفها 3 أسابيع من أصل أربعة.

باستثناء الحالات التي يضطرب فيها مخطط اللليبيدات، وباستثناء غياب عوامل الخطورة الخاصة، يكفي إجراء مراقبة بيولوجية سنوية، ولاسيما مع المركبات المتوافرة حالياً (البروميجيستون، أسيتات النوميجيسترول).

II. سن اليأس المؤكد:

أي التوقف النهائي للطموث، من الصعب تأكيد الخاصة النهائية لهذا التوقف في البداية، وذلك بسبب الاستعادة المؤقتة للطموث، وبالتالي يحدث سن اليأس على مراحل. يمكن

ٔن تكون نوبات استعادة الطمث هذه إباضية وتترافق مع خصوبة حقيقية. ولذلك السبب ينصح بمتابعة الوسائل المانعة للحمل لمدة 12 شهراً التي تلي الدورات الأخيرة.

1. على المستوى الفيزيولوجي:

توافق هذه الفترة الحرمان التدريجي من الإستروجينات وذلك توقف الطمث. ولا يشير انقطاع الطمث إلى اختفاء الإستروجينات، ولكن فقط إلى اختفاء التأرجحات الإستروجينية الهامة المسؤولة عن الطمث.

يبدأ العوز الإستروجيني اعتباراً من الأربعين، ومع ذلك يحرض الانخفاض الأكثر تميزاً بكثيراً في البروجسترون فرط إستروجينية نسبي يقنّع العوز الإستروجيني.

ينخفض الافراز المبيضي من 17 بيتا إستراديول سريعاً كما تبين المعدلات الجارية 25 بيكوغرام|مل بعد سنة من توقف الطمث و تستمر هذه المعدلات بالانخفاض مع تقدم العمر حتى تصبح غير قابلة للمعايرة.

كما ينخفض الإفراز المبيضي للأسترون تدريجياً وإنه يوجد تدرج شرياني وريدي معين مبيضي بالنسبة لقيم الإسترون والإستراديول، خصوصاً عندما يكون توقف الطمث حديثاً وضمن حالات معزولة. إن القيمة البلازمية للإسترون هي من رتبة 25 بيكو غرام/مل، ولكن يمكن أن تصل إلى 40 بيكو غرام/مل. وهي لا تأتي من الإفراز المبيضي ولكن بشكل أساسي الانقلاب المحيطي للأندروجينات، والأمر نفسه بالنسبة لسلفات الإسترون.

ينخفض إفراز دلتا-4-أندروستينوديون تدريجياً مع العمر، ولكن هذا الانخفاض ضعيف الشدة يتناقض هذا الانخفاض الخفيف مع القمة الوسطية للتستوسترون الذي يبقى ثابتاً بين العقد 5 و9.

يشارك الكظر في هذا الإفراز الأندروجيني، ولكن من الثابت أنه، مهما كان العمر، يستمر إفراز دلتا-4-أندروستينوديون والتستوسترون المبيضيين وبالتالي يظهر فرط أندروجينية نسبي، ناتج عن اختفاء التأثيرات الأنتي أندروجينية المحيطية للإستروجينات

(زيادة التستوستيرون الحر بسبب انخفاض قدرة ربط TEBG) والبروجسترون (انخفاض التأثير المضاد لـ 5-ريدكتاز).

يمثل الإسترون وسلفاته التي تمثل الإستروجينات الجائلة للمرأة في سن اليأس. يأتي الإسترون من التحول المحيطي دلتا-4-أندروستينوديون الذي تفرزه السداة المبيضية بتأثير القيم المرتفعة لـ LH والكظر، والذي يحدث في مستوى العديد من النسج وبشكل خاص النسيج الشحمي. يزداد هذا الانقلاب، الذي يوجد لدى المرأة الأكثر شباباً، بشكل ملحوظ مع تقدم العمر، وكذلك بحسب الكتلة الشحمية وترتفع قيمة موجهات الأقناد بشكل هام. ويشكل ارتفاع قيمة FSH، العلامة البيولوجية شبه الإمراضية الأهم لسن اليأس، باختفاء الجريبات المبيضية وإفرازها للمثبطين. كما ترتفع قيمة LH ولكن بشكل متغير جداً، لأنه يعدل بقيم الإستراديول داخلي المنشأ. بجرعات معينة، يعتقد أن المعالجة الإستروجينية تعدل فرط إفراز موجهات الأقناد.

2. على المستوى البيولوجي:

من الصعب تقدير الوظيفة الإستروجينية:

- إن مشعرات IE وIK متناقضة غالباً مع التشرب العام للعضوية، باستثناء الانتان المهبلي، الشائع جداً في هذا العمر. تبدي بعض اللطاخات تشرباً إستروجينياً معيناً يمكن أن يمثل انقلاباً مباشراً، في مستوى المخاطية، للأندروجينات الجائلة إلى إستروجينات ليس لها تأثيرات جهازية. تستطيع بعض المواد أن تعدل المشعرات (التناسلية)، ويمكن أن تتغير الحساسية الخاصة للمخاطية في بعض الشروط (السكري، التهاب المهبل).

- لا يقيس الإطراح البولي للإستروجينات الهرمونات التي لها تأثير إستروجيني حقيقي في العضوية وكذلك المشتقات الأندروجينية الضعيفة.

- تمثل معايرة 17-بيتا إستراديول البلازمي دون شك التقدير الأدق. تظهر العلامات الرئيسية للقصور الإستروجيني من أجل قيم أقل من 50 بيكو غرام/مل. يتطلب

التقدير الأفضل من الحالة الإستروجينية الداخلية المنشأ تقييم الإسترون وسلفات الإسترون البلازميين في نفس الوقت مع الإستراديول.

3. على المستوى السريري:

يترافق توقف الطمث بأعراض تسمح طبيعة شدتها عملياً بتمييز نوعين كبيرين لسن اليأس: سن اليأس الصامت، حيث توقف الطمث هو الشذوذ الوحيد المثبت، وسن اليأس المضطرب وهو الأكثر شيوعاً الذي يترافق بأعراض متغيرة ومعروفة جيداً. ومهما كان الجدول السريري، فالمشكلة المطروحة هي نتائج الحرمان من الإستروجينات على المدى الطويل.

1. توقف الطمث الصامت:

من المعروف جيداً، أن عدد النساء اللواتي يجتزن فترة توقف الطمث دون مشكلة يتعلق بالوسط الاجتماعي الثقافي: تقدر بـ 32% في الوسط الريفي و7% فقط في الوسط المتمدن.

لكن ذلك تقدير غير دقيق، حيث تتغير هذه الأرقام في الوسط نفسه مع المستوى الاجتماعي الاقتصادي. إن الطبيب غير مدعو لرؤية هؤلاء المريضات إلا من أجل اضطرابات أخرى.

إن بعض النساء محميات من هذا الحرمان الإستروجيني بسبب كتلة دسمة كافية لتؤمن تحولاً هاماً للأندروجينات الكظرية أو المبيضية إلى إسترون. ولا يحدث لديهن هبات حرارة، ويحافظن على كتلتهن العظمية. يكمن الخطر لديهن في تطور فرط تنسج بطاني رحمي بضجيج منخفض، ومن هنا تأتي أهمية الاختبار الدوري للبروجسترونات الذي يجري بإعطاء بروجسترون صنعي لمدة 10 أيام. يتطلب ظهور النزف التناسلي في نهاية السلسلة العلاجية استقصاءات متممة.

2. سن اليأس المضطرب:

علاوة على التوقف النهائي للطمث، الذي يحدث بين عمر 45 و55 سنة وسطياً، مع قمة تواتر في عمر 49 سنة، سيبدي أغلب النساء مجموعة من الأعراض الوظيفية مختلفة الدرجة في الظهور والتحمل.

تنتج هذه الاضطرابات الطمثية لسببين أساسيين: بعضها يرتبط مباشرة بالانخفاض الحاسم في الإفراز الإستروجيني المبيضي، وبعضها يرتبط بالتأثير الحاسم لتوقف الوظيفة التناسلية على الأرضية النفسية الفردية. يأتي الاحتمال الثالث للأعراض من تآثر العرضين.

من المعلوم أنه بحسب شدة وأهمية الحرمان من الإستروجينات وحسب الأرضية النفسية، فإنه يمكن مشاهدة جميع الجداول السريرية. ولا يوجد امرأتان تجتازان سن اليأس بنفس الطريقة.

1. الأعراض المرتبطة بالحرمان من الإستروجينات:

الهبات الحرارية:

هي العلاقة الرئيسية والتقليدية لتوقف الطمث (سن اليأس)، ولكنها ليست علامة إمراضية، لأنها يمكن أن تشاهد لحظات أخرى لدى المرأة وأيضاً لدى الرجل. تسيطر هذه الحرارة في النصف العلوي من الجسم، وتترافق أولاً بظواهر محركة وعائية فردية، يليها غالباً تعرق بارد شديد بشكل كافٍ ليجبر المريضة على تغيير ثيابها ولاسيما ليلاً.

تظهر الاندفاعات الحرارية في أي ساعة من الليل أو النهار، ناتجة عن الانفعالات أو عسر الهضم أو الحرارة وتطورها العفوي هو الزوال مع الزمن، ولكنها غير قابلة للتوقع ويمكن أن تمتد لسنوات و تمثل في شدتها وتواترها إزعاجاً دائماً في حياة المريضة.

قد اعتقد لوقت طويل بأن الهبات الحرارية مرتبطة مباشرة بفرط إفراز موجهات الأقناد. والحقيقة أن الأمر ليس كذلك، حيث لا تترافق العديد من الحالات المترافقة بفرط إفراز موجهات الأقناد، كسوء التشكل القندي المسؤول عن انقطاع الطمث البدئي، بهبات حرارية.

ليس للمواد القادرة على حصر إفراز حاثات الأقناد بشكل فعال أي تأثير على الهبات الحرارية لتوقف الطمث (سن اليأس).

إن الحرمان الإستروجيني مسؤول عن طريق تغير استقلاب الأمينات الدماغية، وعن عدم الثبات المحرك-الوعائي و من المعروف أن جرعات صغيرة من الإستروجينات لتخفض التأثير الراجع لإفراز موجهات الأقناد المفرط، تستطيع أن تلغي هذه الأعراض. ومن المعروف أيضاً أن بعض المواد ذات التأثير الأنتي إستروجيني كسترات الكلوميفين بإمكانها أن تحدث هبات حرارية.

من المفروض أن العضوية قد اعتادت لوقت طويل على وجود الإستروجينات من أجل أن يؤدي اختفاؤها إلى ظهور هذه الاضطرابات. في حين لا توجد هبات الحرارة عفوياً لدى المريضات المصابات بسوء تشكل قندي، لكنها تظهر عندما توقف المعالجة الإستروجينية التعويضية التي أخذت لفترة عدة سنوات. وبالتالي تمثل هبات الحرارة ارتكاس المراكز المحركة الوعائية المركزية لاختفاء الإستروجينات التي كانت متكيفة معها لوقت طويل.

الأعراض الانغمادية (الضمورية):

إن الانخفاض، الذي يحدث بسرعة مختلفة الشدة، في تشرب العضوية الإستروجينية مسؤول عن الأعراض الانغمادية (الضمورية) ذات الشدة المتغيرة في مستوى العضوية المختلفة التي تؤمن اغتذائيتها بشكل كامل أو جزئي بواسطة هذا الهرمون:

أ. **القناة التناسلية:** يضمر البوقان وقد ينغلقان، ينغمد الرحم والليفومات التي يكون مقرها، وكذلك العنق. كما يصغر المهبل ويفقد مرونته ويصبح قاسياً وتصبح مخاطيته هشة، ويمكن أن يؤدي كل ذلك إلى عسر تبول عضوي. يمكن أن يكون الحرمان الإستروجيني شديداً فيسبب اضطرابات أشد في مستوى الجهاز التناسلي البولي.

ب. **المخاطية المهبلية الضامرة** تدافع عن نفسها بشكل سيئ، حيث لا يسمح لها اختفاء الحمل الغليكوجيني بالحفاظ على الفلورا الاعتيادية ولا على PH الحامضي. وتصبح حساسة للإنتانات بالجراثيم الانتهازية (التهاب مهبل شيخوخي) والفطور الطوقية. تستفيد هذه الإنتانات من المعالجات الكلاسيكية، ولكنها تنكس عندما لا تؤمن المعالجة في نفس الوقت اغتذائية أفضل للمخاطية. ومن هنا تأتي أهمية المشاركة الإستروجينية بالطريق الموضعي أو العام.

ج. **المخاطية الفرجية** يمكن أن تصبح، مفردة أو بالاشتراك مع التهاب المهبل الشيخي، مقراً لحكاك تصلبي- ضموري حكاكي، ويمكن أن تؤدي آفات الحك إلى ظهور آفات قبل سرطانية. يمكن أن تهدأ هذه الآفة بالتطبيق الموضعي للهيدروكورتيزون، المترافق بإعطاء الإستروجينات الضعيفة بالطريق الموضعي أو العام كما تمثل استطباباً جيداً للتطبيق الجلدي للإستروجينات أو الأندروجينات.

د. **المخاطية المثانية (الإحليلية)** تشكل مستقبلاً إستروجينياً، حيث يمكن أن نلاحظ، في حالة الحرمان الإستروجيني الشديد، تقطع البول مزعج حتى إنه قد تحدث حرقة ويشفى بالمعالجة المعالجة الإستروجينية تماماً.

ل. **الغدة الثديية:** تنغمد الغدة الثديية، تصطبغ الحلمة وترتخي الأثداء.

و. **الجلد:** يجف الجلد ويفقد بريقه ونعومته. يشكل الجلد، بعد الرحم، النسيج الذي يحتوي على المستقبلات الأكثر للإستروجينات، وبشكل خاص في مستوى الوجه. ويمكن أن يصبح دسماً، ويدل ذلك، بالاشتراك مع فرط الشعرانية على فرط أندروجينية نسبي.

ز. **النسيج الدهني:** تنغمد المستودعات الدهنية تحت الحوضية والثديية وكذلك أغلب المستودعات التي ساهمت حين البلوغ في تشكيل الهيئة الأنثوية.

بسبب فيزيوباثولوجية هذه الأعراض، نستنتج أن الإستروجينات هي الوحيدة التي لها تأثير علاجي و لا فائدة من استخدام المهدئات.

يمكن أن يؤدي إعطاء المركنات أو الأدوية المهدئة لدى نساء يبدين هبات حرارية ليلية ونهارية إلى انخفاض الاضطرابات النهارية. بالمقابل، فإن الإستروجينات هي الوحيدة القادرة على إنقاص هبات الحرارة الليلية بشكل متقن عن الحياة الواعية.

الحالة العامة الجيدة:

أثبتت الدراسات التي أجريت ضمن هذا الهدف أن مجموعة النساء اللواتي تناولن الإستروجينات يبدين تحسناً هاماً غير نوعية الحياة، وبشكل أساسي المزاح، والحياة الجنسية ونوعية النوم، وهي تغيرات لم تحدث في المجموعة التي أعطيت الدواء الكاذب (الغفل). ومن دون رد جميع هذه الأعراض النفسية الجسدية لتوقف الطمث إلى ظواهر هرمونية، فإن بقية الفرضيات تبقى أقل دقة. وتتعلق الفرضيات الأكثر إقناعاً بالأفيونات داخلية المنشأ التي يعتقد أن المعالجة الإسترو-بروجسترونية تزيد قيمتها.

2. الأعراض النفسية:

يكتسي التوقف مختلف الشدة في الوظيفة الطمثية صفة رمزية من رتبتين، هما مراتبطتان، توقّف الوظيفة التناسلية ومنه مفهوم الفائدة الاجتماعية العائلية، هذا من جهة، ومن جهة أخرى شبح الشيخوخة الذي يطرح بشكل مفاجئ والذي يتأكد بالظواهر الجسدية الانغمادية من جهة أخرى. وبالتالي فإن هذا الوعي الفظ، الذي تفاقمه الأعراض المزعجة كإزعاج هبات الحرارة أو الصعوبات الوجودية، هي فترة صعبة بالنسبة لكل امرأة، وتتعلق نتيجتها بالأرضية النفسية الداخلية بشكل وثيق.

ليس للاضطرابات النفسية لتوقف الطمث أي نوعية خاصة. و نستطيع بالتأكيد أن نميز نظرياً أعراضاً نفسية واختلاطات نفسية، ولكن عملياً، يصعب رسم الحدود بينهما.

الأعراض:

الأعراض المشاهدة عادة هي اضطرابات في العاطفة وشذوذات السلوك، وأحياناً مشكلات جنسية. وقد نلاحظ أعراضاً اكتئابية وتعباً دائماً أو ميلاً للتعب وقلقاً يشتد بهبات الحرارة الليلية.

الاختلاطات :

تتمثل بشكل أساسي باشتداد الأعراض السابقة التي تتطلب تدخل اختصاصي. وهذه حالة الأعراض الاكتئابية بشكل خاص، ومن المعروف أنه في حياة المرأة تمتد الذروة الثانية لتواتر الانتحارات بين سن 45 و55 سنة.

لكن السؤال هل للستيروئيدات الجنسية تأثيرات دوائية على المزاج؟ بالنسبة للبعض البروجسترون مهدئ، في حين أن الإستروجينات لها تأثير مضاد للاكتئاب.

للإستروجينات فائدة مساعدة معينة، ولكن الدعم المعنوي و النفسي واستخدام المركنات والمهدئات العصبية المحتمل هو الأمر الوحيد الذي يساعد المريضة في عبور هذه الفترة الصعبة.

3. الأعراض المختلطة:

هي الاضطرابات الوظيفية التي يمكن أن تصيب جميع الأجهزة وتكتسي جميع الأشكال التي نجدها حصرياً عند توقف الطمث. آليتها المرضية غير واضحة بسبب عدم وجود آفة عضوية على الجهاز المعتبر. يساعد في حدوث هذه الأعراض عدم الثباتية العصبية- الانباتية neural-végétatif التالية للحرمان الإستروجيني، وتميزها الصعوبات النفسية التي تجسد القلق، ويجب إعادة النظر في هذه الأعراض. فيماعدا آلام الرأس العنيدة أحياناً وآلام الأطراف السفلية والتضايق، فالأجهزة الأكثر تأثراً هي الجهاز القلبي الوعائي (خفقان، آلام صدرية) والهضمية (اضطرابات كبدية صفراوية وإمساك) ونسائية (آلام حوضية أو عجانية مع آفات حكاكية، حكة فرجية).

مع ذلك يجب الحذر من الإفراط بشدة، وأن ننسب إلى توقف الطمث (سن اليأس) جميع الاضطرابات التي تشكو منها المريضات. ويجب الانتباه إلى الأمراض العضوية التي يظهر بعضها في هذا العمر. ويجب أن نعرف كيف نستمع لهؤلاء المريضات وأن نكرس لهن وقتاً.

أخطار الحرمان الإستروجيني على المدى الطويل:

ليس له تأثيرات كبيرة على العضوية، على المدى الطويل أو المتوسط، بالانخفاض السريع في قيم الإستراديول الجائلة بعد التوقف النهائي في الطمث.

توجد الأخطار الرئيسية بشكل أساسي في مستوى الجهاز العظمي والقلبي-الوعائي.

1. الخطر العظمي:

من المعروف حالياً أن وهن العظام ظاهرة فيزيولوجية حيث لا تمثل إلا أحد أعراض شيخوخة العضوية. حيث تبدأ هذه الخسارة التدريجية في النسيج العظمي بين سن 20 و30 سنة. وتستمر حتى الموت وفق منحنى الانحدار وبحسب الأشخاص.

إن منحني الخسارة العظمية منتظم لدى الرجل في حين أنه يبدي لدى أغلب النساء قفزة في عمر توقف الطمث..

تعاني 25% من النساء من أعراض سريرية لتوقف الطمث، وإن 4/5 من أصل 4 مليون مصابة بوهن العظام هن نساء متوقف لديهن الطمث.

إن ذلك لا يعني أن توقف الطمث يؤدي إلى ظهور وهن العظام، ولكن يشير ببساطة أن توقف الوظيفة المبيضية يسرع على الأقل عملية الخسارة العظمية القاسية، وأن النساء يبدين اضطرابات سريرية لأن المحتوى المعدني العظمي يهبط تحت الحد المقبول، أو لأن المظهر الخاص لمنحني نقص العظام لديهن كان دائماً تحت الحد الأولي للقيم الفيزيولوجية: عمر الحدوث وقدم توقف الطمث، وهن العظام العائلي، اضطرابات الوزن، الإدمان على التبغ، المعالجة الكورتيكوئيدية.

يضاف الحرمان الإستروجيني إلى الشيخوخة الفيزيولوجية التي تتميز بشكل واضح بنقص الكتلة الكلوية. حيث يؤدي ذلك إلى انخفاض الترشيح الكبيبي ونقص فعالية 1-ألفا-هيدروكسيلاز مما يؤدي إلى نقص 1-25-هيدروكسي كول كالسيفيرول الجائل. يليه انخفاض الامتصاص المعوي للكالسيوم مع العمر لانخفاض الكالسيوم المؤيّن المسؤول عن زيادة إفراز الهرمون نظير الدرقي. يحرض فرط تحريض نظير الدرق زيادة إعادة التشكيل العظمي الشيخوخي بسبب تراكم النقص في مستوى كل وحدة إعادة تشكيل.

يفسر الفقدان العظمي بشيخوخة البانيات العظمية بسبب نقص امتصاص الكالسيوم المعوي مع العمر، وبسبب نظام فقير بالكالسيوم، وكذلك نقص الفيتامين D المخزن في العضوية.

بالمقابل، للإستراديول تأثير واقٍ من وهن العظام. حيث يسهل الامتصاص المعوي للكالسيوم، ولكنه يؤثر أيضاً في مستوى العظم نفسه بطريقتين:

مباشرة: يتداخل الإستراديول مع الهرمونات التي لها تأثير مباشر على خلايا النسيج العظمي. حيث يسهل تأثير الكالسيتونين الذي يثبط هو نفسه الارتشاف العظمي الكلسي للعظم. كما يبدو أن الإستراديول ينقص حساسية العظم للارتشاف الناتج عن الهرمونات نظير الدرق ويزيد إفرازه. كما يزيد في اصطناع الفيتامين D3 ويزيد في الامتصاص المعوي للكالسيوم.

لا مباشر: يمارس 17-بيتا إستراديول تأثيراً مباشراً في مستوى الصانعات العظمية التي فيها مستقبلات نوعية للإستراديول وكذلك للبروجسترون والأندروجينات بمستوى كافٍ لتسمح بفعالية التجديد.

بالتالي يعتقد أن النقص الإستروجيني يخلق عدم توازن في عمليتي الزيادة/الارتشاف العظمي مع ارتفاع كالسيوم الدم والبول الذي يمكن قياسه بنسبة كالسيوم بول الصباح على الريق/كرياتينين البول. وبالعكس، فإن الدور الواقي للإستروجينات من حدوث

وهن العظام وتأثيرها الكابح على تطوره ثابت حالياً. تتفق جميع الدراسات التي أجريت مع طرق القياس الأكثر موثوقية على أن المعالجة الإستروجينية هي التي تخفض خسارة الكثافة العظمية الشهرية بالشكل الأكثر فعالية. المعالجة فعالة مهما كانت الفترة التي تبدأ فيها، ولو كانت متأخرة وتستمر فعاليتها عند تطبيقها طويلة.

تتمثل التقنيات الأكثر ثقة لقياس المحتوى المعدني العظمي حالياً بقياس الامتصاصية ثنائية الفوتون شرط إجرائها بواسطة أدائية عالية وفي مستوى مواقع محددة وبشكل أساسي الفقرة القطنية الثالثة وعنق الفخذ. تنشر هذه التقنية غير الغازية إشعاعاً ضعيفاً. وكما تسمح باستقصاء النساء ذوات الخطورة ومتابعة تطور المحتوى المعدني تحت المعالجة.

2. المخاطر القلبية الوعائية:

المشكلة مشابهة للمشكلة المطروحة مع وهن العظام. يبدو أن توقف الوظيفة المبيضية يسرع تطور أو ظهور أمراض قلبية وعائية لدى النساء، ولكن لا يوجد إجماع على المعالجة الإستروجينية الوقائية.

يمكن أن نثق بإحصاءات شركات التأمين على الحياة عندما تقول بأنه بعد سن 50 يختفي الفارق في خطر الاصابة القلبية وفرط التوتر الشرياني، حيث تتساوى أخطار الإصابة التاجية بين الجنسين، حيث كانت هذه الإصابة سابقاً أكثر شيوعاً بـ 20 ضعف لدى الرجل. ويكون خطر الآفة القلبية الإقفارية لدى المرأة متوقفة الطمث في سن 40 سنة سبعة أضعافه لدى المرأة ذات الفعالية الطمثية.

لدى النساء الشابات المعقمات Castrée يصبح الخطر التاجي أكبر بكثير من النساء الأخريات في نفس العمر، ويساوي الخطر لدى الرجال من نفس العمر.

سريرياً، يمكن أن تظهر أعراض التصلب الشرياني منذ السنة الخامسة التي تلي التعقيم. وباختصار، توجد بالتأكيد قوة واقية للإستروجينات داخلية المنشأ ضد التصلب الشرياني، مع التوقف العفوي أو الجراحي للوظيفة المبيضية. بالمقابل، قررت الدراسات

التوقعية على المدى الطويل المتاحة حالياً أن المعالجة الإستروجينية هي عامل لإنقاص خطر الموت القلبي الوعائي بعد توقف الطمث.

على المستوى الهرموني، يترافق توقف الإفراز الإستروجيني بزيادة خفيفة في المستوى الوسطي للكولسترول بسبب ارتفاع الكولسترول LDL ونقص كولسترول HDL.

المشكلات التشخيصية:

على الرغم من أن تشخيص توقف الطمث (سن اليأس) في أغلب هذه الحالات واضح، يمكن أن تظهر صعوبات عندما تبدي امرأة بعد الأربعين اضطرابات في الدورة: أيتعلق الأمر باضطرابات دورة يمكن مشاهدتها في كل عمر أم باضطرابات سابقة للتوقف النهائي في الدورات؟

كما يجب تمييز انقطاع الطمث الثانوي عن انقطاع الطمث المبكر(سن اليأس المبكر).

البيولوجية محددة:

ليس لمعايرة الستيروئيدات أهمية. والمعايرة الوحيدة المفيدة هي معايرة FSH، وهي تشير عندما تكون مرتفعة إلى الاستهلاك المبيضي، ولكن هذا الارتفاع المرضي ليس مبكر دائماً. بإمكان اختبار LH-RH أن يأتي بدلائل إضافية بحسب نمط استجابة FSH. باستثناء الحمل المتأخر الممكن دائماً يمكن مشاهدة 3 احتمالات:

- **في حالة تباعد الطمث:** يؤكد المنحني الحراري البسيط الخاصة الإباضية أو اللاإباضية للنزوف. على المستوى العلاجي، الأفضل اتباع معالجة بروجسترونية شهرية منتظمة لمدة 12 يوم/شهر.
- **في حالة انقطاع الطمث:** استقصاء اعتيادي لانقطاع الطمث الثانوي يتضمن معايرة موجهات الأقناد والبرولاكتين والاستقصاءات العصبية-الشعاعية.
- **في حالة النزف الرحمي الطمثي:** استقصاء، ومعالجة بالبروجسترونات الصنعية للنزف الرحمي الطمثي.

إن بعض هذه الاستقصاءات مفيد إذ لا ينبغي أن ننسب إلى توقف الطمث جميع الاضطرابات الطمثية لسن الأربعين والسماح على سبيل المثال بتطور ورم نخامي أو سرطانة بطانة الرحم.

الدور العلاجي:

لن نتطرق إلى الدور العلاجي الرئيسي الذي تلعبه العلاقة وحتى المعالجة النفسية واستخدام مزيلات القلق والمركنات العصبية وأحياناً المهدئات العصبية، مع ضرورة الاستئناس برأي أخصائي في حال الضرورة، لأن هذه المشكلات ليست أساسية بمعالجة توقف الطمث.

أ. الوسائل العلاجية:

يمكن تمييز الأدوية الهرمونية عن الأدوية الأخرى.

1. المعالجة غير الهرمونية:

تهدف بشكل أساسي إلى معالجة الاندفاع الحراري الذي يغلب على الأعراض التي تزعج المريضة. ليس لها أي ضرر، لا يوجد لمعالجات مثل البيتا ألانين والباروكسي بروبيون paroxypropione أي مضاد استطباب، ولا تتطلب أي مراقبة، ويرجى بالتحسن الذي يمكن أن تحدثه. كما أن Veralipide فعال أيضاً بالآلية المركزية، ولكن يعتقد أنها تحرض فرط برولاكتين الدم.

2. الإستروجينات:

لا يمكن استبدالها في معالجة الاضطرابات الناتجة عن اختفائها، يدور النقاش الحاد حالياً حول استخدامها في معالجة توقف الطمث (سن اليأس) حيث يوجد مضادات استطباب للمعالجة الإستروجينية، ويمكن أن يكون لها تأثيرات جانبية وتتضمن خطراً محتملاً يجب تقديره جيداً:

مضادات الاستطباب: لا ينبغي وصف الإستروجينات في حالة سوابق التنشؤ التناسلي الثديي، وطبعاً في حالة التنشؤ التطوري: أي يجب أن يسبق إعطاءها فحص استقصاء تناسلي ثديي متأني. كما يجب تجنب الإستروجينات عندما تعاني المريضة من إمراضية النقص الإستروجيني لتوقف الطمث التي تشفى تلقائياً. وهذه حالة داء البطانة الرحمية، وبشكل أكثر شيوعاً، الليفومات الرحمية والأمراض الثديية.

التأثيرات الثانوية المحتملة: باستثناء النزوف الرحمية التي سنعود إليها، تستطيع الإستروجينات أن تنتج تأثيراتها الثانوية الاعتيادية، ولاسيما الغثيان وألم الثدي والثر المخاطي وإحساس الامتلاء أو زيادة الوزن. وبالتالي ينصح بتغيير نوع المركب، ولكن نادراً ما نضطر إلى ذلك.

يوجد نوعان لأخطار المعالجة الإستروجينية على المدى الطويل:

- المخاطر الاستقلابية: يعتقد أن إعطاء الإستروجينات يحدث تغيرات استقلابية ذات منشأ كبدي. تختلف هذه المخاطر بحسب طريق الإعطاء:

يلي إعطاء الإستروجينات مرور كبدي أول، وهو عامل تحريض إنزيمي، ونتائجه هي التأثيرات على الاستقلاب الليبيدي (زيادة الكولسترول HDL وانخفاض كولسترول LDL وزيادة التري غليسيريدات) وزيادة اصطناع مولد الأنجيوتنسين واضطراب بعض عوامل التخثر (زيادة العامل VII، ونقصان الأنتي ثرومبين III). يترافق الإيثنيل إستراديول بالتغيرات الأشد ويجب أن يكون استخدامه في نطاق المعالجات التعويضية:

يجنب الإعطاء الجلدي للإستراديول المرور الكبدي الأول، ولا يحرض عملياً تغيرات استقلابية يمكن قياسها باستثناء تعديل كوليسترول الدم.

من المؤكد أنه لدى النساء ذات عامل الخطورة الخاص (تغيرات مخطط الليبيدات، فرط التوتر الشرياني، السكري....) يمكن بدء المعالجة التعويضية باستخدام الإستراديول الجلدي فقط. ولدى جميع النساء الأخريات، يبقى النزاع بين الطريق الجلدي والفموي نزاعاً بين المدارس بشكل أساسي:

1. لا يمكن اعتبار الفوائد النظرية للطريق الجلدي حاسمة.
2. على المستوى الهرموني، يؤدي الإعطاء الجلدي للإستراديول إلى نسبة إستراديول\إسترون أقرب للقيمة الفيزيولوجية.
3. على المستوى الاستقلابي، تبقى التغيرات التي تحرضها الإستروجينات ذات حدة ضعيفة لدى النساء الطبيعيات. ومن المبكر الحديث عن العلاقة الدقيقة بين الأجزاء المختلفة للكولسترول والخطر العصيدي، لا يبدو أن الارتفاع المفرد والمعتدل في التري غليسيريدات يشكل عامل خطورة كبير.
4. إن مساوئ هذا الشكل من التطبيق هي مساوئ حقيقية: حيث يبدو أن تطبيق الهلام الكحولي مسؤول عن الامتصاص المنتظم للإستراديول بحسب المرأة. مما يؤدي إلى قيم جائلة مختلفة جداً من أجل نفس الجرعة المطبقة. ولهذا السبب، قد يكون التأثير الوقائي لهذا النوع من المعالجة غير موجودٍ عند مريضات أخريات، حيث لا يبدو التطبيق المفرد للإستراديول البلازمي كافياً لتحديد الجرعات غير الكافية. وبذلك، يبدو استخدام اللواصق ذاتية الالتصاق أكثر فعالية.

خطر السرطان:

إن القلق الرئيسي عند وصف الإستروجينات على المدى الطويل، مهما كان العمر، هو الدور المحتمل المولد للسرطان لهذا الهرمون، وذلك منذ التجارب الحيوانية والملاحظة السريرية لدور الإستروجينات في تطور السرطانات التناسلية والثديية.

الإستروجينات وسرطان بطانة الرحم:

يحدث هذا التنشؤ في 80% من الحالات بعد سن اليأس حيث يبدو دور الإستروجينات واضحاً بسبب استجابة السرطان للتحريض الإستروجيني الشاذ، كما في حالات ندرة الإباضة أو الأورام الإستروجينية. حيث من المعروف دور الإستروجينات ذات التأثير المحرض للانقسام الخيطي الذي يدل بواسطة إستروجينات الجسم الأصفر، التي تختفي بعد توقف الطمث.

أما المعالجة الإستروجينية، فإن المشاركة المنهجية للبروجسترونات بشكل دوري لا غنى عنها: تزيد المعالجة المقتصرة على الإستروجينات خطر سرطان بطانة الرحم بشكل هام. بالمقابل، تؤدي مشاركة البروجسترونات إلى اختفاء الخطر الشاذ وتنقص حدوثه مقارنة بالمجموعة الضابطة.

الإستروجينات وسرطان الثدي:

في مستوى الثدي، الحالة أقل وضوحاً. يبدو الخطر معتمداً على جرعة الإستروجينات المستخدمة، وكذلك فترة المعالجة. لا يبدو أن الإستروجينات تشكل عاملاً يزيد خطر سرطان الثدي بالجرعة المستخدمة في المعالجة التعويضية. تؤدي إضافة البروجسترون إلى إنقاص نسبة حدوث سرطان الثدي بشكل خفيف، ولكن أقل وضوحاً بكثير مما يحدث في مستوى بطانة الرحم. بسبب الدور المولد للسرطان لهذه الإستروجينات، فإنه لا ينبغي وصفها في حالة الشذوذات الثديية.

قد بينت الإحصاءات الرسمية أنه منذ ظهور الإستروجينات في عام 1930 وبالرغم من الاستهلاك الهام والمتزايد، فلم تبد منحنيات المرض والوفاة أي تقدم في الولايات المتحدة منذ ذلك التاريخ. وقد تم التعرف على تعدد العوامل التي تتدخل في تطور السرطانات التناسلية - الثديية.

3. البروجسترونات:

من الضروري، لدى المريضات اللواتي ما زلن يحتفظن برحمهن، أن تكون المعالجة التعويضية إسترو-بروجسترونية لتجنب خطر فرط تنسج بطانة الرحم.

يجب أن تتمتع البروجسترونات المستخدمة بتأثير جيد على بطانة الرحم وألا يكون لها ضرر استقلابي. ولهذا السبب الأخير، يفضل تجنب مشتقات النورستيروئيدات. إن الجزيئات الأكثر تكيفاً هي البروجسترون ذو الجرعة الصغرى والريتروبروجسترون rétroprogestérons، وكذلك مشتقات البريغنان والنور بريغنان.

4. الأندروجينات:

استطبابها الوحيد لدى المرأة في حالات معينة من سن اليأس. وسيئتها الرئيسية هي تحريضها لظهور أو اشتداد فرط شعرانية، وهو خطر تطوري. بسبب التأثير للحركية الدوائية البنائية الديناميكي و المحرضة (في بعض الحالات) للشبق، تظهر الأندروجينات رائعة في بعض حالات الوهن والتعب، لدرجة أن بعض المريضات يفضلن تحمل الشعرانية على ترك الأندروجينات. في دراسة أجريت على عدد كبير من المريضات اللواتي أعطين بالتناوب دواءاً كاذباً وأندروجينات مشاركة مع إسترو-بروجسترونية، فضل أغلب النساء المشاركة الهرمونية.

ب. التصرف العلاجي:

توجد 3 أسئلة أمام الطبيب في حالة المرأة التي تبحث عن المساعدة في حالة توقف الطمث (سن اليأس):

من يعالج؟

يوجد موقفان متضادان:

- لا تعالج أي شخص، مع الأخذ بعين الاعتبار أن سن اليأس (توقف الطمث) ظاهرة فيزيولوجية وأن كل معالجة ولاسيما الهرمونية لن تؤدي إلا إلى إطالة الفترة الصعبة. يتعلق الأمر، بالنسبة لمتبني هذا التصرف، بمساعدة المريضة بالدعم المعنوي وأحياناً بعض المركنات التي تصنف بين المعالجات الفيزيولوجية.
- معالجة كل امرأة وصلت لسن اليأس لمنع الظواهر الانغمادية أو الضمورية ومحاولة تجنب المشكلات القلبية الوعائية والعظمية بالإستروجينات، أو الإسترو-بروجسترونات والتي يقنّع استخدامها التوقف النهائي للطمث.

ولكن هذين التصرفين المنهجيين غير واقعيين بالنسبة لأغلب النساء. بعض المريضات اللواتي يبدين اضطرابات شديدة ناتجة عن الحرمان الإستروجيني يلجأن إلى التصرف

المتشدد ثم يغيرن الطبيب، أو قد تنتهي المريضة بإلغاء المعالجة الهرمونية التي لا تشعر بضرورتها العميقة.

كما توجد جميع التصرفات الوسطية، لا يتخذ جميع الأطباء نفس التصرف العلاجي أمام كل حالة لامرأة متوقفة الطمث (في سن اليأس) تستشيره. وبالتالي من الحكمة معالجة:

- النساء اللواتي يبدين انقطاع طمث أو سن يأس مبكراً جراحياً أو عفوياً.
- النساء المنزعجات بسبب أعراض الحرمان الإستروجيني القوي (اندفاعات حرارية، جفاف المهبل....).
- النساء المتطوعات للمعالجة التعويضية المنهجية، لفترة محددة على الأقل.
- النساء ذوات الخطورة العالية بترقق العظام، دون أن ننسى الدور الأساسي للتغذية والفعالية الفيزيولوجية وكذلك المعالجة الكلسية المناسبة.
- النساء ذوات الخطورة القلبية الوعائية الكبيرة.

ماذا نتصرف حيال امرأة دون عامل خطورة خاص، ودون أعراض مزعجة، أتت لتستشير الطبيب؟

المشكلة المطروحة هي مشكلة الدور الواقي الحقيقي لمعالجة هرمونية تعويضية.

- على المستوى العظمي، السؤال سهل الحل نسبياً. يقوم القياس الدقيق للمحتوى المعدني العظمي باستقصاء النساء اللواتي تكون لديهن المعالجة مقبولة بوجود (كثافة عظمية) CMO أدنى بكثير من القيمة الوسطية.
- فيما يتعلق بالخطر القلبي الوعائي، لا يوجد استطباب غير قابل للنقاش عندما تكون المعالجة ضرورية، عند إثبات أن المعالجة الإسترو-بروجسترونية التعويضية تشكل عامل وقاية من الإصابة القلبية الوعائية لدى المرأة متوقفة الطمث (في سن اليأس)، فيجب توسيع استطبابات المعالجة المنهجية بشكل أوسع.

كيف نعالج؟

عندما تسيطر الهبات الحرارية على الأعراض، فمن المفيد بدء محاولة علاجية أولية بواسطة الأدوية غيرالهرمونية الموجودة التي يرحب دائماً بنجاحها المتواضع. يعطي استخدام بعض المهدئات العصبية (السولبيريد sulpiride) أو مشتقاتها (الفيراليبيريد véralipride) نتائج جيدة، ولكنها تحرض عادة فرط برولاكتين الدم.

في حال الفشل، لا ينبغي التردد بالاستعانة بالإستروجينات في غياب مضادات الاستطباب، مع محاولة عدم إخضاع الجسم لوقت طويل إلى التحريض الهرموني البعيد جداً عن الحالة الفيزيولوجية.

إن المعالجة الهرمونية لتوقف الطمث هي معالجة تعويضية يجب أن تقترب ما أمكن من الدورة الطمثية الفيزيولوجية، وبالتالي يجب الالتزام بما يلي:

1. يجب أن تكون المعالجة إسترو-بروجسترونية estro-progestatif: يُعدل التحريض الإستروجيني خلال الدورة الطمثية دورياً بواسطة إفراز البروجسترون. يتضمن الإشراك المنهجي للمعالجة البروجسترونية الدورية صفة واقية ضد السرطانات البطانية الرحمية وربما الثديية.
2. يجب أن تستعمل المعالجة المركبات الأقرب للهرمونات الطبيعية، والمرجعية هي 17-بيتا إستراديول والبروجسترون. يتغير التأثير العلاجي لأغلب الستيروئيدات الموجودة بسبب التأثيرات الثانوية الاستقلابية غير المرغوبة.

يجب أن نتذكر هنا، أنه إذا كان الحرمان الإستروجيني لتوقف الطمث يحرض تغيرات استقلابية، فقد تؤدي المعالجة الإستروجينية التعويضية بشكل عكسي إلى اشتداد هذه الأعراض، وكذلك البروجسترونات التي تشارك معها. و يرتبط ذلك بالخواص الاستقلابية لهذه المركبات المستخدمة في المعالجة، والبعيدة أحياناً عن خواص الهرمون الفيزيولوجي الموافق.

ما الإستروجين الذي يجب استخدامه؟

يجب وصف الإستروجينات الصنعية (إيثيل إستراديول، مشتقات distilbene) والانتباه إلى تأثيراتها الاستقلابية غير المرغوبة. يفضل وصف:

- 17-بيتا إستراديول عبر الجلد: في هذه الحالة، يعطي استخدام اللصاقة ضمانة أفضل من حيث المستويات البلازمية اللازمة من الإستروجين.
- الإستروجينات عبر الفم: الإستراديول الأصغري، الإستروجينات المتحدة فاليريانات الإستراديول.

ما البروجسترون الذي يجب استخدامه؟

يمثل البروجسترون ذو الجرعة الصغرى الذي يعطى عن طريق الفم الهرمون الطبيعي، ولكن سيئته الطبيعية هي عدم انتظام الامتصاص ونصف عمره البلازمي القصير.

من بين البروجسترونات الصنعية التي تعطى عن طريق الفم، يجب تجنب النور-أندروستانات nor-androstanes التي وإن كانت تخفض التري غليسريدات، فهي تخفض الكولسترول-HDL. يبدو من المفضل وصف المركبات الأقرب للبروجسترون: ديدروجيسترون dydrogestérone، الديميجيستون démégestone، promgestone البروميجيستون، أسيتات النوميجيسترول nomégestrol.

ما التتالي العلاجي الذي نختاره؟

يصل بعض النساء لتوقف الطمث (سن اليأس) بعد استئصال الرحم، حيث تطرح المعالجة الإستروجينية بشكلين مختلفين:

• **لدى المرأة التي لم يستأصل رحمها:** وصف المعالجة الإسترو-بروجسترونية على الطريقة التعاقبية: يُعطى الإستروجين لمدة 21 يوماً، والبروجسترون خلال الأيام 12 الأخيرة من إعطاء الإستروجين. تعاد المعالجة بعد أسبوع من التوقف، يمكن أن يظهر خلاله نزف الحرمان. إذا كان ظهور هذه الدورات يشكل مشكلة كبيرة، فمن الممكن إخفاء هذه

الدورات بإعطاء الإستروجينات والبروجسترون معاً بشكل دائم. يعتقد أن هذا المخطط يؤدي إلى ظهور (بشكل خاص في بداية المعالجة) النزوف الشاذة التي تطرح مشكلة تشخيصية.

- **لدى المرأة التي استؤصل رحمها:** لا يتخوف من حدوث نزف رحمي بالطبع. وبالتالي لا توجد مشكلة الجرعة، ولكن ذلك ضمن حدود مقبولة، لأن الغدد الثديية تشكل أيضاً مستقبلاً حساساً و لا تشكل البروجسترونات في هذه الحالات إجماعاً، حيث يميل المخطط العلاجي الجيد بالإعطاء المتقطع أو المستمر: 5 أيام من 7 على سبيل المثال، أو كل يومين أو ثلاثة.

ما المراقبة التي يجب تطبيقها؟

سريرياً يجب اتباع استقصاء البدء، عند غياب عوامل الخطورة الخاصة، لدى امرأة في سن الخمسين. يجب أن يتضمن:

- فحص سريري عام (الوزن، التوتر الشرياني) ونسائي-ثديي.
- استجواب مفصل و دقيق.
- لطاخات استقصاء عنقية رحمية، إن إجراء لطاخات بطانية رحمية مفيد للبعض أيضاً.
- استقصاء مخبري للشحوم والسكر.
- تصوير الثدي، إذا مضى على آخر تصوير أكثر من سنتين.
- تقدير المحتوى المعدني العظمي (الكثافة العظمية).

يجب إجراء فحص المراقبة الأول حوالي نهاية الشهر الثالث من المعالجة. يسمح الاستجواب والفحص السريري بالاطمئنان على:

- التحمل السريري الجيد للمعالجة والتقيد بها.

- عدم وجود علامات لفرط الجرعة أو انخفاض الجرعة الإستروجينية. يتظاهر فرط الجرعة بألم ثدي واحتباس مائي-صودي استثارية ودورات غزيرة. يتظاهر انخفاض الجرعة بظهور هبات حرارية أو جفاف المهبل.
- يجب الاطمئنان إذاً على التقيد الجيد بالمعالجة، ولاسيما عند إعطائها بالطريق الجلدي. في حالات أخرى، من الملائم إنقاص النافذة العلاجية. بالمقابل، لا يشير انخفاض النزف الرحمي (أو انقطاع النزف حول العلاجي) حتماً إلى جرعة إستروجينية ضعيفة جداً، ولكنها يمكن أن ترتبط مع تأثير بروجستروني بطاني رحمي كبير جداً.

إن الفحوص السريرية هي الأساسية التي تستقصي حالة فرط أو انخفاض الجرعة.

لا تتمتع المعايرات البيولوجية، وبشكل خاص الإستراديول الجائل، إلا بقيمة مساعدة ضعيفة، ولاسيما عندما لا تكون الجزيئة المعطاة هي 17-بيتا إستراديول. وعندما تكون هذه الحالة، يقدر أن القيمة البلازمية المساوية أو التي تزيد على 50 بيكوغرام/مل تشير إلى تعويض إستروجيني جيد.

بعد ذلك، يجب إجراء مراقبة سنوية في غياب الحوادث المستجدة، سواء على المستوى السريري والبيولوجي. يجب إعادة تصوير الثدي كل 2-3 سنوات.

ما الوقت الذي تجب المعالجة فيه:

يبدو لنا هذا السؤال المطروح دائماً، بدون حل، ما الذي يحدث حقيقة؟

يقرر أن المريضات اللواتي يأخذن المعالجة لإلغاء الأعراض التي تزعجهن وبشكل أساسي الهبات الحرارية، يجب أن يتابعن العلاج حتى تختفي الأعراض أو تصبح سهلة التحمل. يمكن إجراء الفطام العلاجي على سبيل المثال بأن نطلب من المريضة ألا تأخذ سلسلتها الإسترو-بروجسترونية إلا عند تكرار ظهور الأعراض الوظيفية.

تقطع النساء اللواتي لا يعانين من أعراض مزعجة تحت المعالجة، بسبب الامتناع الشخصي أو بعد مقابلة الطبيب أو عندما يضحي تناول الدواء (التناول العلاجي، المراقبة المنتظمة، إشكالية الهرمون/السرطان) مكروهاً مقارنة بالفوائد النظرية المأمولة مستقبلاً. ينتهي الصراع بين هذين المتطلبين دائماً بانتصار الثاني.

لذلك السبب فإن سؤال إيقاف المعالجة، في غياب التأثيرات السريرية لعدم التحمل أو التأثيرات الثانوية البيولوجية، مطروح بشكل قليل أمام الطبيب. في الواقع إن المريضة نفسها هي التي تقرر إيقاف المعالجة. مع ذلك يجب أن نلاحظ أنه حتى تكون فترة المعالجة الإسترو–بروجسترونية المصممة لإيقاف ترقق العظام مفيدة فيجب أن لا تقل عن 5 سنوات.

خاتمة:

يوافق سن اليأس فترة صعبة عابرة. بين التوازن المفقود للحياة التناسلية، والتوازن الذي يجب إيجاده بعد توقف الطمث (سن اليأس).

إن المشكلة الطبية الرئيسية اليومية في مجال توقف الطمث (سن اليأس) هي مشكلة الوصف الهرموني، وهي مشكلة لا تحلها إلا المريضة. يمكن اختصار الحالة بأن نقول إن توقف الطمث (سن اليأس) لا يتضمن أي خصوصية في وصف الهرمونات، وبشكل خاص الإستروجينات. ويجب أن يحترم مضادات الاستطباب فيها والأنظمة نفسها في حالات أخرى. ولا يؤدي (سن اليأس) إلى ظهور الأخطار الجديدة ولا الأخطار الأشد أهمية.

يتأكد شيئاً فشيئاً أنه يجب اتباع المعالجة التعويضية لتوقف الطمث (سن اليأس)، الواقية من وهن العظام والأمراض القلبية الوعائية، بشكل منهجي.

بعض الأسئلة:

مانع الحمل وما قبل توقف الطمث (سن اليأس):

إن هذه مشكلة التي تبدو نظرية هي مشكلة حقيقية. يسبق عدم انتظام الدورات أحياناً توقف الطمث ويشوش المريضة التي تشك بحمل متأخر. لا يوجد لمنع الحمل الفعال في هذا العمر أي خصوصية. لنلاحظ ببساطة أن استخدام E.P قد يخاطر بأن يجعل المريضة تزيد الاستهلاك المبيضي دون أن تأخذ في حسبانها ذلك. وأخيراً من المعروف في هذا العمر أن عدداً متزايد من النساء اللواتي يشعرن بشيخوختهن يطلبن التعقيم من الطبيب.

عندما يكون منع الحمل الهرموني مطلوباً، في التدخين، يجب أن تتضمن الإسترو-بروجسترونات قيمة إستروجينات أقل من 50 مكغ وأن تكون ذات مناخ بروجستروني. يجب وصف المركبات التعاقبية.

يبدو أن منع الحمل بواسطة P.S من اليوم الخامس إلى الخامس والعشرين من الدورة أمر ممتاز.

توقف الطمث (سن اليأس) المبكر:

توجد حالات يحدث فيها الاستهلاك المبيضي بسرعة كبيرة بعد البلوغ، بين عمر 15 و 40 سنة لأسباب جينية أو سمية أو شعاعية أو مجهولة السبب. يتظاهر سن اليأس المبكر بشكل انقطاع طمث ثانوي، حيث نقع في الخطأ بسبب الأعراض السريرية الموجهة لتوقف الطمث الاعتيادي.

يثبت استقصاء كل انقطاع طمث ثانوي العلامة الرئيسية: ارتفاع موجهات الأقناد. ويجب إجراء التنظير الداخلي مع الخزعة، بما أن نتائج التشخيص قاسية على فتاة شابة لم تكتسب بعد القدرة على التناسل. المظهر المبيضي موجه وتبدي الخزعة علامتين أساسيتين: وجود ندبات للأجسام الصفراء القديمة من جهة، واستهلاك الجريبات الأساسية من جهة أخرى.

يفتش هذا الاستقصاء الحالات النادرة لتناذر المبايض المقاومة لموجهات الأقناد، حيث تكون الجريبات الأساسية بشكل طبيعي موجودة في المبيض، ولكن يبدو أنها لا تحتوي مستقبلات لهرمون FSH.

سواء كان عفوياً (توقف الطمث المبكر) أم جراحياً (تعقيم أو استئصال كامل للرحم). فإن إلغاء الوظيفة التناسلية قبل العقد الرابع من الحياة هو استطباب أكيد للمعالجة الهرمونية التعويضية لهدف أحياناً يكون فيزيولوجياً، ودائماً من أجل تجنب الظواهر الانغمادية (الضمورية) المبكرة.

يجب أن نتذكر بهذا الصدد أن كل استئصال رحمي يجب أن يترافق بإبقاء للمبيضين عندما لا يكون هناك سبب مطلق لاستئصالهما. كما أن التعويض الإسترو-بروجستروني ضروري للحفاظ على القناة التناسلية الوظيفية في الحالات التي يتصور فيها الحمل بواسطة التخصيب في الزجاج مع التبرع بالخلية البيضية.

توقف الطمث (سن اليأس) والنزف الرحمي:

باستثناء الحوادث التطورية لحمل متأخر وممكن دائماً، فإن النزوف الرحمية حول سن اليأس توسع طيف الشك بسرطان بطانة الرحم الذي يحدث بشكل أساسي بين عمر 50 و65 سنة بنسبة 3 مرات إلى أربعة أضعاف، في حين تكون الطموث متوقفة. عملياً يمكن أن تتدخل هذه النزوف التي يمكن أن تمثل لوقت طويل العرض الوحيد للسرطان ولا يكون لها غالباً أي ميزة خاصة، في حالتين مختلفتين:

قبل توقف الطمث:

من الصعب استقصاء سرطان الرحم أمام نزف رحمي، لأن النزوف الطمثية هي شيء شائع في الفترة السابقة لتوقف الطمث. ولكن 8% من هذه النزوف هي سرطانات في البدء، يجب استقصاؤها. وبالتالي من الضروري تقييم هذه النزوف بشكل سريع لدى أقل شك وإجراء استئصال الرحم ورشف بطاني رحمي يمكن تكراره أحياناً. إن شذوذ الصورة الرحمية استطباب لتنظير الرحم يتبعه التجريف الخزعي.

بعد توقف الطمث:

توجد حالتان:

1. المريضة ليست تحت الإستروجينات: يجب التحقق من ذلك، بعض النساء يكرهن أخذ الإستروجينات دون مشورة طبية.

إن كل نزف تناسلي غير مفسَّر، شرط أن لا يحدث بسبب انقطاع الأربطة المهبلية بسبب الاتصال الجنسي، يلزم عملياً (مهما كانت أهميته) إجراء تنظير للرحم أو تجريف خزعي، وهو الوحيد الذي يسمح بتمييز سرطان بطانة الرحم الشيخي.

إن الإيكوغرافي أو تصوير الرحم لا يوضح الشذوذات الكافية للإتيان بعناصر موثوقة للتشخيص.

2. المريضة تحت الإستروجين: عند وصفها لا تؤدي الإستروجينات عن طريق الفم (بجرعات يشك بها أنها تسبب نزف المخاطية) إلى نزوف رحمية إلا عند إيقاف التتالي الإسترو-بروجستروني. وبالتالي فالمشكلة غير موجودة إلا عند حدوث النزف المفاجئ الحادث خلال الأسابيع الثلاثة للمعالجة. وعندها يجب إيقاف كل شيء، ولا ينبغي أن يستمر النزف لأكثر من بضعة أيام.

ولا أن يتكرر لأن المركبات عن طريق الفم لها نصف حياة قصير في العضوية ولا تتراكم عملياً. في الحالة المعاكسة، يجب اللجوء إلى تنظير الرحم أو التجريف الخزعي، وذلك ضروري عند وصف الإستروجينات المديدة الحقنية لدى النساء اللواتي لم نتوخَّ الحذر لديهن في توقع النزوف. وهذه بشكل خاص مشكلة هذه النزوف تحت المعالجة، والمهم دائماً تمييزها عن سرطان بطانة الرحم الذي يزعج الطبيب الراغب في وصف الإستروجينات لدى امرأة آيسة، لأنه يجب دراسة كل نزف يدعو للشك بتنظير الرحم أو التجريف.

في الحقيقة لا ينبغي أن توجد مشكلة عملياً عند إدارة المعالجة بصورة محكمة.

الباب الرابع

الفحوص البيولوجية المخبرية

تنتمي الهرمونات التي تلعب دوراً في وظيفة الجهاز التناسلي الأنثوي إلى نوعين:

1. الهرمونات ذات المنشأ النخامي التي ترأس الوظيفة المبيضية، وهي محرضات قندية من طبيعة عديدة الببتيد.
2. الهرمونات ذات المنشأ المبيضي التي تمارس تأثيرها بشكل أساسي على الأعضاء الهدف، وهي الإستروجينات والأندروجينات والبروجسترون ذو الطبيعة الستيروئيدية.

خلال تاريخ المعايرات الهرمونية، حل محل مراقبة المستقبل البيولوجي شيئاً فشيئاً التفاعل الكيميائي الدقيق. حيث ترك مفهوم الفعالية البيولوجية لهرمون مكانه تدريجياً لمفهوم الكمية الوزنية. والستيروئيدات ليست مستثناة من ذلك. حيث من أجل تقدير الوظيفة الهرمونية، يجب أن يوجد لدى الشخص نفسه نسج مستقبلة يجب أن تستجيب للمعايير الثلاثة التالية (حتى تكون قابلة للاستخدام).

1. سهولة المراقبة.

2. حساسية وموثوقية الاستجابة للقيم الهرمونية الجائلة.

3. المرونة التي تسمح بإظهار التغيرات الهرمونية من يوم إلى آخر.

لا توجد أنظمة مستقبلة كهذه عادة في الجنس البشري، ومن هنا ضرورة التكميم في المطلق بواسطة معايرة كيميائية وقيمة هرمونية محددة تتراوح بين الحدود الفيزيولوجية المعينة: وهذه حالة تقييم الوظيفة الأندروجينية وكذلك الوظيفة الموجهة للأقناد. وإن هذه الوسيلة على الرغم من كونها ضرورية فإنها لا تتطرق للتأثر هرمون- مستقبل الخلوي أي الاستجابة النسيجية لقيمة هرمونية معطاة مع تغيراتها المتعلقة بالشخص.

يوجد لمثل هذه الحالات استثناء هام، حيث يوجد لدى المرأة نسج مستقبلة حساسة للهرمونات الإستروجينية والبروجسترونية وهي تستجيب للمعايير أعلاه. وذلك معروف منذ وقت طويل، وقد طور أجيال من السريريين تدريجياً مراقبة هذه المشعرات إلى الدرجة التي لم تعد فيها المعايرات الكيميائية المحددة، الحديثة نسبياً، تشوش على تقدير الوظائف الإستروجينية والبروجسترونية للمرأة. ولذلك السبب، وأمام مراقبة المستقبلات البيولوجية التي لا بد منها، فإن فائدة التقدير الوزني الدقيق للإستروجين والبروجسترون لا تظهر إلا في استطبابات محددة.

هذا المفهوم الاستثنائي قليلاً في علم الغدد الصم هو الذي ينبغي أن يسيطر على تقدير.

الفصل التاسع عشر

معايرة موجهات الأقناد

إن موجهات الأقناد التي تسمى أيضاً حاثات الأقناد هي هرمونات متماثلة في كلا الجنسين، تتحرر من النخامى الأمامية وتنقل بالطريق الدموي، تفعل حوادث النضج والإفراز في مستوى الأقناد.

تحرر هذه الموجهات بدورها الستيروئيدات التي فيما عدا فعلها المحيطي تنظم إفراز موجهات الأقناد بواسطة الوطاء. كما يوجد توازن (كما هو الحال في أغلب الأنظمة الغدية الصماوية) بين إفراز المحرضات النخامية والإفراز الهرموني من الغدة الهدف.

من المعلوم أن معايرة موجهات الأقناد تشكل عنصراً أساسياً للتقدير الوظيفي للمحور النخامي القندي. وموجهات الأقناد هذه كانت المحرضات النخامية الأولى التي تم اكتشافها، حيث أثبت ZONDEK وجودها في بول النساء الحاملات، ثم النساء متوقفات الطمث.

كما رأينا سابقاً، فإن موجهات الأقناد ثلاثة:

1. FSH (قديماً البرولان A).
2. LH (أو ICSH قديماً البرولان XB).
3. أما موجه الأقناد الثالث أو البرولاكتين فقد درسناه في فصل خاص.

I. FSH وLH في العضوية:

إذا كانت موجهات الأقناد متماثلة في كلا الجنسين، فالأمر ليس كذلك بالنسبة لتنظيمها. حيث يمكن وصف السلوك العام لهذه الهرمونات في العضوية مهما كان الجنس.

تأتي الاختلافات الوحيدة بحسب الجنس من آلية الأمر الوطائي. يشكل هذا التمايز الوطائي جزءاً من التمايز الجنسي، في حين أن النخامى غير متأثرة بالجنس.

يصطنع FSH وLH ويفرزان من قبل خلايا النخامى الأمامية بتحريض GnRH الوطائي الذي ينقله جهاز Poppa. يمران إلى الدوران العام، ويوجدان بكميات ضئيلة (من رتبة نانو غرام) في البلازما.

وإن نصف عمر FSH من رتبة 2-3 ساعات، في حين لا يتجاوز نصف عمر LH ساعة واحدة. ويدمران جزئياً من قبل العضوية: يطرح جزء آخر في البول بشكل فعال بيولوجياً.

يؤثر FSH بشكل خاص في تطور الخلايا المنتشة. LH نوعي لاصطناع الهرمونات الجنسية بتأثيره على الخلايا القندية التي تفرز الستيروئيدات. ويعتمد نمط الستيروئيدات المفرز فقط على الجهاز الإنزيمي للخلية الهدف، أي على طبيعة القند. وبالتالي فإن FSH وLH لهما تأثير خاص ونوعي في مستوى الأقناد، ولكنهما متآزران ومتكاملان للدرجة التي يجب معها موازنة وضبط تحرر هذين المحرضين مع الوقت للحفاظ على تناسق الوظيفة القندية.

II. المعايرة الأساسية أو القاعدية:

كما هي حالة المحرضات الأخرى. إن FSH وLH لهما بنية بروتينية مرتبطة بالسكريات. وبالتالي فهما ينتميان مع TSH وHCG إلى الغليكو بروتينات. كما تتألف الهرمونات الأربع السابقة من تحت وحدتين: تحت وحدة ألفا مشتركة بين الأربعة، وتحت وحدة بيتا نوعية لكل واحد منها. وإن تحت الوحدة بيتا هي أساس الفعالية البيولوجية، ولكن

لا تُمارس هذه الفعالية إلا إذا كانت الجزيئة كاملة. جميع تحت الوحدات بيتا الحرة غير فعالة. بدون تحت الوحدة ألفا تتثبت موجهات الأقناد على المستقبل. واعتمدت معايراتها بداية على خواصها البيولوجية. لكن تعاير حالياً معايرات مناعية.

يجب ملاحظة أن الخواص البيولوجية لهذه الهرمونات (أي تأثيرها الهرموني الحقيقي في العضوية) والخواص المناعية للبروتينات التي تكونها ليس لها نسبة ثابتة، وبالتالي فهما غير مترابطين حتماً. تسيطر هذه النقطة الأساسية على مشكلات معايرة موجهات الأقناد.

لن نتناول هنا إلا المعايرات المستعملة بشكل جارٍ:

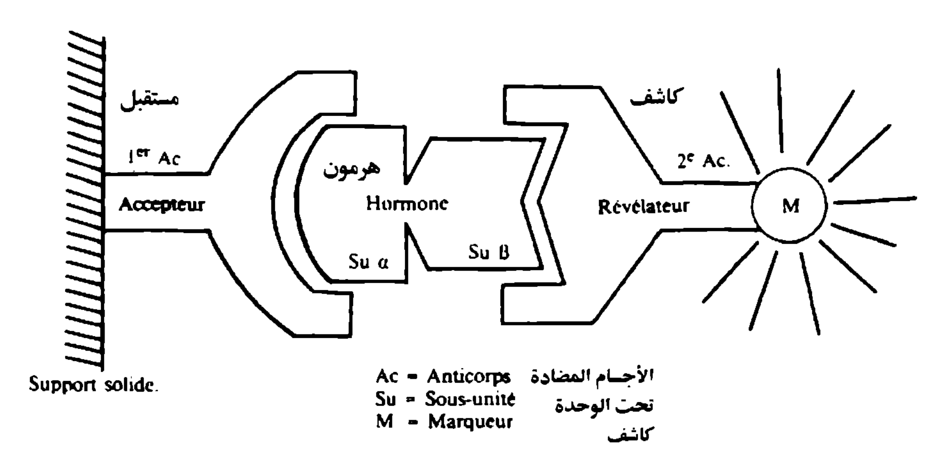
1. المعايرات البيولوجية الحيوية:

تقوم على تقدير الفعالية الموجهة للأقناد للسائل البيولوجي المعتبر، وذلك بدراسة تآثرات أقناد الحيوان المحقون. حيث توجد معايرات بيولوجية نوعية جداً لـ FSH، وأخرى نوعية جداً لـ LH، وهي تقترب أكثر ما يمكن من التأثير الهرموني الحقيقي وتعتبر معايرات مرجعية، ولكن تعقيدها وكلفتها تجعلها غير مستعملة سريرياً.

كانت المعايرة البيولوجية الوحيدة المستخدمة بشكل شائع حتى عام 1970 هي تقدير الفعالية الكلية الموجهة للأقناد في البول (G.UT) ومنذ ذلك ظهرت الطرق المناعية الإشعاعية المترية النوعية لكل من الموجهين القنديين. إن موجهات الأقناد البشرية نوعية. ويؤدي حقنها في الحيوان إلى ظهور أضداد لدى هذا الأخير تعتبر هي الأساس في المعايرة المناعية النوعية لـ FSH وLH منذ عام 1970.

اعتماداً على بنى المحرضات القندية، فقد تبين أن الخلايا الكفؤة مناعياً عند الحيوان تحرر أضداداً تتآثر مع جزء واحد من الجزيئة. و لقد سمحت طرق التنسيل بفرز هذه الأضداد المختلفة المسماة الأضداد وحيدة النسيلة، في حين يحتوي مصل الحيوان على مجموع هذه الفسيفساء الضدية أو الأضداد متعددة النسيلة. وخلال العقود الأخيرة اختيرت أضداد وحيدة النسيلة لا تتآثر إلا مع epitope الجزيئة. لا يتآثر أحدها إلا مع منطقة من تحت الوحدة ألفا على سبيل المثال، في حين لا يتآثر الآخر إلا مع السلسلة بيتا. يتوضع أحد

الأضداد المسمى "قابل" أو "قابط" على دعامة صلبة ويثبت الجزيئة بأحد قطبيه، بينما يتثبت الضد الآخر المسمى "كاشف" (لأنه يحمل إشارة كاشفة نظيرة أو غير نظيرة) على قطب آخر للجزيئة (الصورة 52).



الصورة 52 : المخطط الرئيسي للمركب المناعي

يؤخذ المحرض الذي تجب معايرته بشكل "شطيرة" بين ضدين أحاديي النسيلة. تسمى هذه الطريقة المقايسة المناعية وهي ذات نوعية مطلقة، وتسمح بمعايرة FSH دون تخوف من تدخل TSH على سبيل المثال. كما أنها متاحة بشكل أكبر وتسمح بكل موثوقية بتمييز LH عن HCG، (وهو شيء صعب التحقيق مع الأضداد متعددة النسيلة بسبب القرابة البنيوية لهذين الهرمونين. ولأن هذه الطريقة نوعية جداً، فإنها حساسة جداً وتسمح بكشف الكميات الضئيلة من الهرمونات مهما كان الواسم المستعمل: نظائري أو غير نظائري.

بكل أمان، تسمح المقايسة المناعية اليوم بمعايرة نوعية ودقيقة لحاثات الأقناد. و يؤدي الاختيار الجيد للأضداد إلى اكتشاف جزيئة الهرمون الكاملة، وبالتالي شكله الفعال. وعند الاختيار بشكل جيد، فإن للمعايرة المناعية فرصاً كبيرة في معايرة الجزيئة الفعالة بيولوجياً. ويشكل ذلك أحد المكتسبات الحالية لأكثر الهرمونات البروتينية.

2. المعايرات المناعية البولية:

في مجال حالات الأقناد، يستمر استخدامها شرعياً. في الحقيقة، إن التبدل التقويضي للمحرضات ليس هاماً جداً. إن استخدام التفاعل الشعاعي- مناعي التنافسي على أضداد متعددة النسيلة، في هذه الحالة، ويقيم بدقة جيدة النموذج الإفرازي لهذه الهرمونات على 24 ساعة.

يحتوي الجدول 16 على قيم الانطراح الطبيعي.

الحالة الفيزيويولجية		F.S.H.		L.H.	
		بلازما mU.I/ml	بول U.I/24 h	بلازما mU.I/ml	بول U.I/24 h
≤ 8 ans 8 سنوات		1 - 3	0, 6 - 2	1 - 4	1 - 5
		1 - 8	1 - 6	1 - 10	1 - 10
فترة النشاط التناسلي	فترة ما قبل الإباضة	3 - 12	2 - 12	4 - 12	8 - 25
	الشوكة الإباضية	12 - 30	10 - 30	30 - 200	50 - 250
	المرحلة اللوتيئينية	3 - 10	2 - 10	4 - 15	8 - 35
سن اليأس		12 - 175	12 - 175	6 - 200	15 - 450

الجدول 16 : القيم الفيزيولوجية البولية والبلازمية للموجهات القندية النخامية للمرأة

3. المعايرات المناعية الإشعاعية لـ FSH وLH:

أ. معايرة الجزيئة كاملة:

تسمح المعايرات المناعية المترية (طرق الشطيرة) بإجراء معايرة نوعية لكلا المحرضين بفضل الأضداد وحيدة النسيلة. و يجب على البيولوجي أن يختار زوج الأضداد التي تتعرف على الجزيئة كاملة (-Holo) : Holo FSH-Holo LH. وبالتالي سيوجد لدى الطبيب معايرات نوعية لـ FSH وLH التي ستعكس الجزيئة الفعالة بيولوجياً.

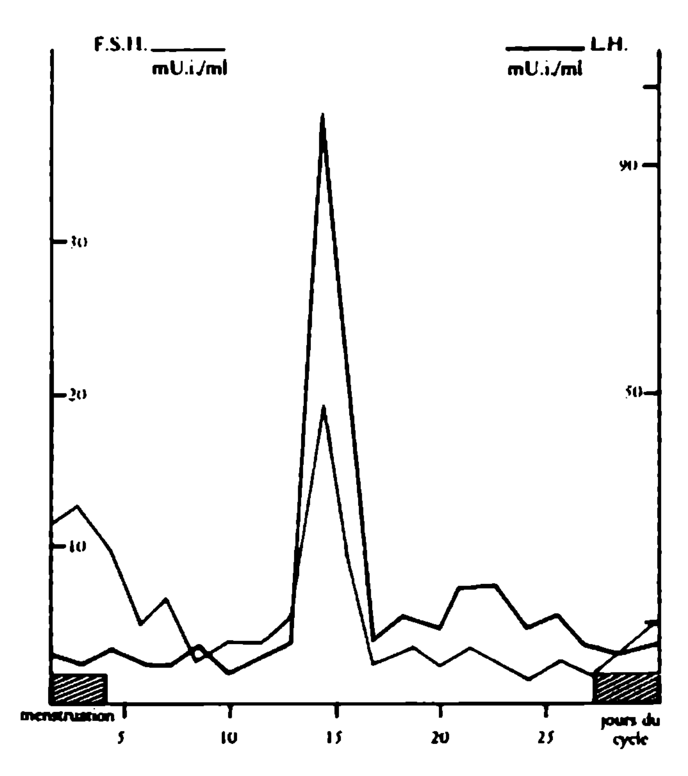
ب. معايرة تحت الوحدة:

يتعلق ذلك بالمعايرة المناعية الإشعاعية مترية التي ظهرت مؤخراً وتستخدم أضداداً وحيدة النسيلة مختارة لهذا التأثير. أهميتها أكيدة في الغدومات والسرطان. ولم يستخدم حتى اليوم في أمراض النساء إلا للبحث في تأثير مماثلات LH-RH.

4. الاستطباب والتفسير:

أ. الإفراز الطبيعي:

تتغير قيم موجهات الأقناد بين البلوغ وسن اليأس على طول كل دورة طمثية. خلال الدورة الطبيعية، تكون قيمة FSH وLH منخفضة دائماً، إلا أثناء قمتها الإفرازية قبل الإباضة. و إن سلوك هذين المحرضين متواز، وإفرازها في الطور الجريبي أكثر أهمية بشكل ضئيل من الطور اللوتيني. باستثناء القمة قبل الإباضية، تفرز النخامى الأمامية يومياً 210 وحدة دولية من FSH و1100 وحدة دولية من LH (الصورلة 53).



الصورة 53: تطور المعدلات البلازمية لـ FSH, LH خلال الدورة الطمثية الطبيعية

في الطفولة، تكون موجهات الأقناد منخفضة، وترتفع قبل البلوغ لتصل تدريجياً إلى القيم الملاحظة لدى المرأة. وعند سن اليأس، ترتفع قيمة موجهات الأقناد بشكل هام جداً، بالرغم أنه متغير. وتبقى مرتفعة جداً في النهاية.

ترتبط القيمة الجائلة لـ FSH بشكل خاص مع الخزينة الجريبية المبيضية. وترتفع فوق قيمة LH خمس أضعاف عند الاستهلاك الجريبي لتوقف الطمث. و ترتبط قيمة LH بشكل أكبر بكثير مع قيمة الستيروئيدات الجائلة، ولكن ليس بشكل وثيق بسبب الآلية المعقدة للتنظيم الوطائي للدورة. ومهما كان الأمر، فإن إعطاء الإستروجينات أو البروجسترونات أو الإسترو-بروجسترونات بجرعة كافية يؤدي إلى انخفاض مختلف الأهمية والمدة في قيمة المحرضين. و ليس لمعايرة موجهات الأقناد أي قيمة إلا عند إجرائها بعد وقت طويل كفاية من إيقاف المعالجة الستيروئيدية.

ب. التفسير والاستطباب:

من المؤكد أن معايرة موجهات الأقناد ليست إلا عنصر استقصاء، وهي لا تأخذ قيمتها إلا بمقابلتها مع المعطيات السريرية وحول السريرية. ولكن كما هو الحال في الأجهزة الغدية الصماوية الأخرى، فإن معايرة المحرض يجب أن تستعين بتحديد موضع خلل الوظيفة الغدية. يمكن القول، تخطيطياً، إن موجهات الأقناد تكون طبيعية أو منخفضة عند اضطراب الأمر الوطائي-النخامي. وهي بالمقابل، ترتفع عندما لا تستجيب الأقناد.

1. لدى المرأة في فترة الحياة التناسلية، لمعايرة موجهات الأقناد قيمة أساسية في البحث السببي عن انقطاع الطمث.

أ. تشير قيمة FSH التي تزيد على 15 UI/l إلى إصابة بدئية في الأقناد: وبالتالي يتعلق الأمر بشكل محتمل جداً بشذوذ قندي خلقي (سوء تصنع أو لا تصنع) إذا كان انقطاع الطمث بدئياً.

ب. أما إذا كان ثانوياً: فالأمر يتعلق بسن يأس مبكر(في غياب التعقيم بالتأكيد). عندما ينتظر البلوغ لدى الفتاة، نستطيع بواسطة هذه المعايرة استبعاد احتمال الشذوذات.

ج. في حالات انقطاع الطمث هذه، نصر من جديد على ضرورة إجراء هذه المعايرة بعد وقت طويل كفاية من إيقاف أي معالجة، حيث من الشائع جداً أن يكون هؤلاء المرضى قد خضعوا سابقاً لمعالجة تعويضية لفترات مختلفة، أمنت لهم دورات صنعية، وكذلك تلقيم راجع أدى إلى عودة قيم موجهات الأقناد المرتفعة سابقاً إلى قيم قريبة من الطبيعي. ولا ترتفع هذه القيم غالباً إلا ببطء بعد توقف المعالجة.

د. تؤكد القيمة الطبيعية أو المنخفضة لموجهات الأقناد، في غياب المعالجة الحالية (LH أقل من 35 UI، وFSH أقل من 10 UI/I) وجود بنى قندية وظيفية.

هـ. إن سبب انقطاع الطمث عادة هو من مستوى وطائي- نخامي، ولكن تحديده الدقيق يتطلب إجراء استقصاء، لا توجد فيه للقيم الحقيقية لموجهات الأقناد (طبيعية أو منخفضة) أهمية عملية ثانوية بما أنها متغيرة من يوم إلى آخر.

و. مما سبق، من السهل أن نفهم عدم الفائدة العملية لمعايرة موجهات الأقناد لدى امرأة منتظمة أو مضطربة الدورات، وبالتالي في جميع الاضطرابات الأخرى للدورة.

ز. يشير وجود النزف الرحمي المنتظم أو غير المنتظم إلى وجود الإستروجينات في العضوية، وبالتالي وجود بنى قندية أقل أو أكثر وظيفية. وبالتالي فإن قيم موجهات الأقناد ستكون دائماً طبيعية أو منخفضة، إلا عند حدوث قمة الإفراز قبل الإباضي. ومن هنا، ومن أجل استبعاد هذا الاحتمال (القمة قبل الإباضية) ضرورة أن نكرر دائماً المعايرة عندما نجد النتائج مرتفعة.

2. لدى المرأة المتوقفة الطمث (في سن اليأس): تكون قيم موجهات الأقناد مرتفعة جداً (LH يزيد على 45 UI/I) لكن مع تموجات خاصة بالنسبة لـ FSH وفي غياب المعالجة الإستروجينية الحالية، التي لا يُعترف بها دائماً.

تبدأ هذه القيم بالزيادة منذ توقف الطمث. وتبقى مرتفعة بشكل ثابت حتى الموت. تنخفض القيم بشكل بسيط بعد الثمانين. ويجب أن نعرف أن هذه القيمة لا ينبغي أن تكون مرتفعة جداً لدى امرأة سكرية آيسة.

على أي حال يكن، يسمح ارتفاع قيمة موجهات الأقناد لدى امرأة 40-50 سنة، تبدي اضطرابات في الدورة الشهرية، بنسب هذه الاضطرابات إلى سن اليأس.

3. لدى الفتاة الصغيرة: تسمح قيمة موجهات الأقناد بتمييز البلوغ المبكر الحقيقي من البلوغ المبكر الكاذب. في الاحتمال الأول، هذه القيمة مماثلة لما نشاهده لدى المرأة في فترة الفعالية التناسلية، في حين تكون منخفضة جداً في الاحتمال الثاني.

وبالتالي فإن الذي يحدد استطباب معايرة موجهات الأقناد هو انقطاع الطمث البدئي أو الثانوي. إن طرق المعايرة الموجودة لدينا قادرة، بشرط مراعاة المحاذير المشار إليها سابقاً، على التمييز بين القيم المرتفعة من جهة (غياب البنى القندية الوظيفية) والقيم الطبيعية أو المنخفضة من جهة أخرى. كما يمكن التمييز بين الاحتمالين الأخيرين، الذي قد يكون له أهمية عملية (تشخيص بلوغ مبكر أو مبايض متعددة الكيسات على سبيل المثال) بمساعدة معايرات المقايسة المناعية الشعاعية: إن حدود حساسية معايرة LH وFSH في هذه الطريقة اقل من UI/I 1.

بوجود القيم المنخفضة، فالمعايرة البلازمية ذات قيمة عالية. نشير أخيراً إلى الاستطبابات الأدق لمعايرة موجهات الأقناد.

أ. التحقق من فعالية استئصال النخامى القاصرة: إذا كان كاملاً، فيجب أن يختفي FSH وLH تماماً في العضوية.

ب. اكتشاف القمة الإباضية لـ LH من أجل التمنية أو وضع المضغة المجمدة. يستعان في أغلب هذه الحالات بالمعايرة البولية. توجد كواشف نصف كمية في الصيدليات.

❖ إن اختبارات الإباضة هذه ليست مرضية تماماً. فهي غير قادرة على اكتشاف زيادة LH البولي إلا في 56-87% من الدورات بحسب المنشأ، وذلك تبعاً لاستطبابات الدواء نفسه.

ج. إفراز FSH وLH من بعض السرطانات خارج التناسلية مما يشكل تناذراً نظير تنشؤي نادراً جداً: وبشكل خاص السرطان القصبي الرئوي، وكذلك بعض السرطانات

الكظرية. وفي بعض حالات الورم الأرومي الكبدي عند الطفل والأورام خلف البريتوان غير المتمايزة. إن قيم موجهات الأقناد التي تفرزها هذه النسج المرضية هامة جداً عادة.

د. إفراز FSH وLH من الغدومات النخامية المفرزة لموجهات الأقناد. وهنا تستطب معايرة تحت الوحدة ألفا، فقط بطريقة المقايسة المناعية الشعاعية. تفرز هذه الأورام النادرة كميات كبيرة من تحت الوحدات ألفا الحرة، وكذلك موجهات قندية أخرى (TSH، البرولاكتين، HGH).

III. الاختبارات الديناميكية:

إن الاختبارات الديناميكية التي تجرى على إفراز موجهات الأقناد هي فقط اختبارات تحريض لإفراز قاعدي منخفض. إن القيم المرتفعة بشكل ثابت لهذه المحرضات هي تالية دائماً لاستهلاك مبيضي.

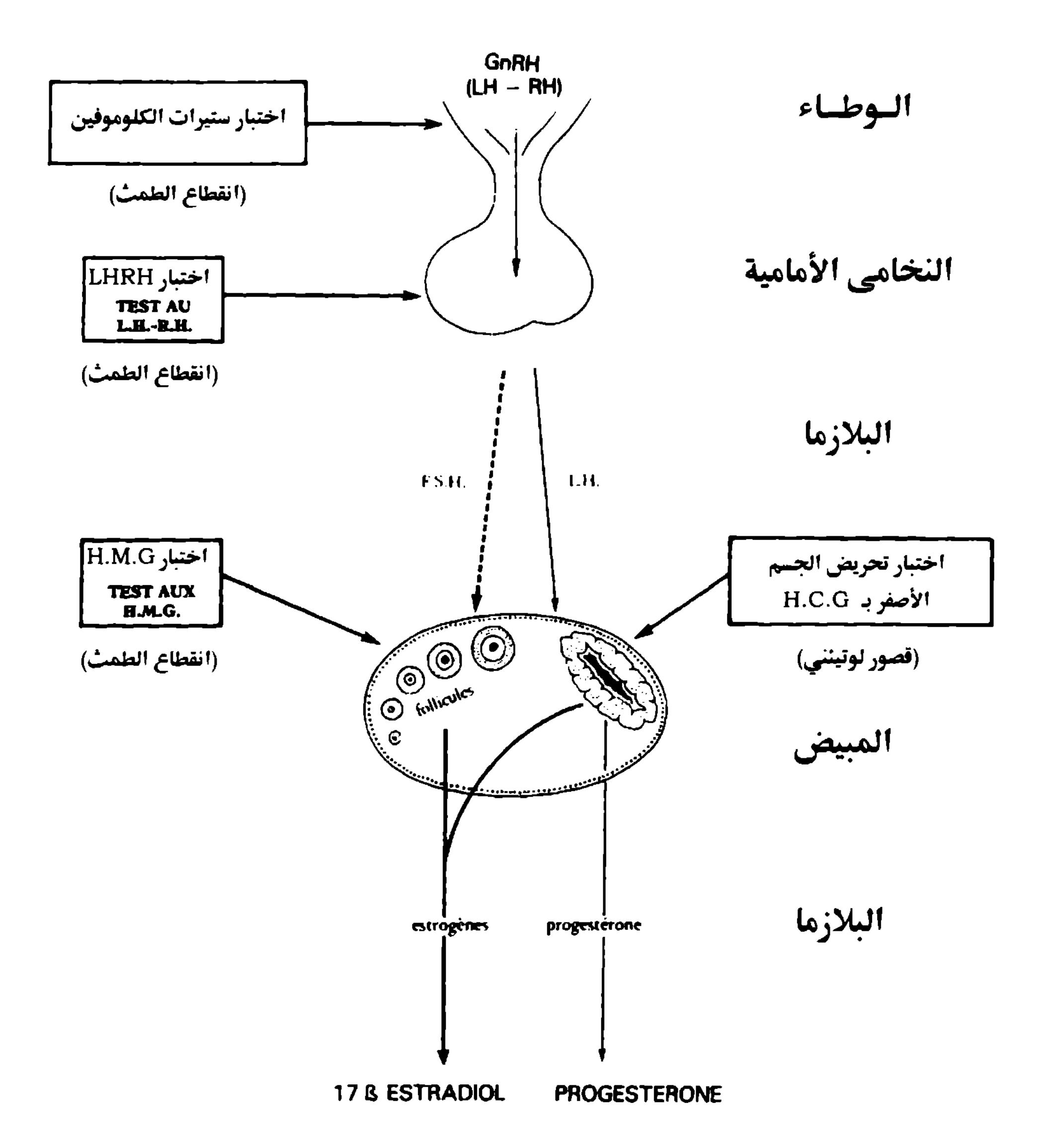
إن الاستطباب الوحيد لاختبار التحريض هو انقطاع الطمث البدئي والثانوي مع قيم موجهات أقناد قاعدية منخفضة. حيث يحدد أمر وجود شذوذات وظيفية في المعقد الوطائي-النخامي أو آفة عضوية في مستوى الوطاء أو النخامى. في الحالة الأولى، يمكن إعادة تفعيل المحور بالتحريض، وفي الحالة الثانية لا يمكن ذلك (الصورة 54).

يوجد لدينا اختبارات، باستطبابين مختلفين، اختبار سترات الكلوميفين من جهة. واختبار LH-RH من جهة أخرى.

1. اختبار سترات الكلوميفين:

رأينا أن هذا المركب يحرض إفراز FSH وLH بواسطة آلية أمر وطائي. وفي هذا المستوى فوق النخامي تتوضع نقطة تأثيره.

يجرى الاختبار بإعطاء 100 ملغ من سترات الكلوميفين يومياً لمدة 5 أيام متتالية، مع مراقبة القيم البلازمية لـ FSH وLH خلال 15 يوماً. من الضروري إجراء معايرة يومية نظرياً، لأن التفاعل الموجه للأقناد قد يكون قصير المدة.



الصورة 54: اختبارات التحريض الديناميكية للمحور الوطائي النخامي المبيضي واستطباباتها

تلاحظ استجابة إيجابية (طبيعية) بارتفاع قيم FSH وLH في الأيام التي تلي نهاية المعالجة. يلي القمة الكلوميفينية في حالة الاستجابة الكاملة تفريغ مبيضي لموجهات الأقناد ومن الجسم الأصفر الطبيعي. وبالتالي فإننا نلاحظ سريرياً في اليوم 15' إلى 25' بعد إعطاء الكلوميفين حدوث نزف تناسلي يمكن أن يمثل، بحسب المنحني الحراري، دورات

حقيقية، أو نزوفاً رحمية إذا حرض إفراز موجهات الأقناد استجابة إستروجينية للمبيض دون إباضة.

يجب ملاحظة أن هذه الاستجابة السريرية تالية على مستوى الاستقصاء، وأن ما يهم هو الاستجابة البيولوجية فقط. يتميز الاختبار الإيجابي بظهور قمة كلوميفينية بعد تطور الدورة. كما يعتبر الاختبار إيجابياً عند انفصال الاستجابة (ارتفاع FSH وعدم ارتفاع LH وبالعكس): يثبت ذلك ببساطة أنه يمكن إعادة تفعيل الإفراز النخامي "من الأعلى إلى الأسفل" بواسطة سترات الكلوميفين، وبالتالي فالمحور الوطائي- النخامي وظيفي.

تبين الاستجابة البيولوجية السلبية التي تتميز بعدم حدوث ارتفاع هام في المحرضين بعد إعطاء سترات الكلوميفين أن المحور ليس وظيفياً. يتعلق الأمر بمحاولة تحديد في أي مستوى من المعقد الوطائي-النخامي يتوضع الشذوذ.

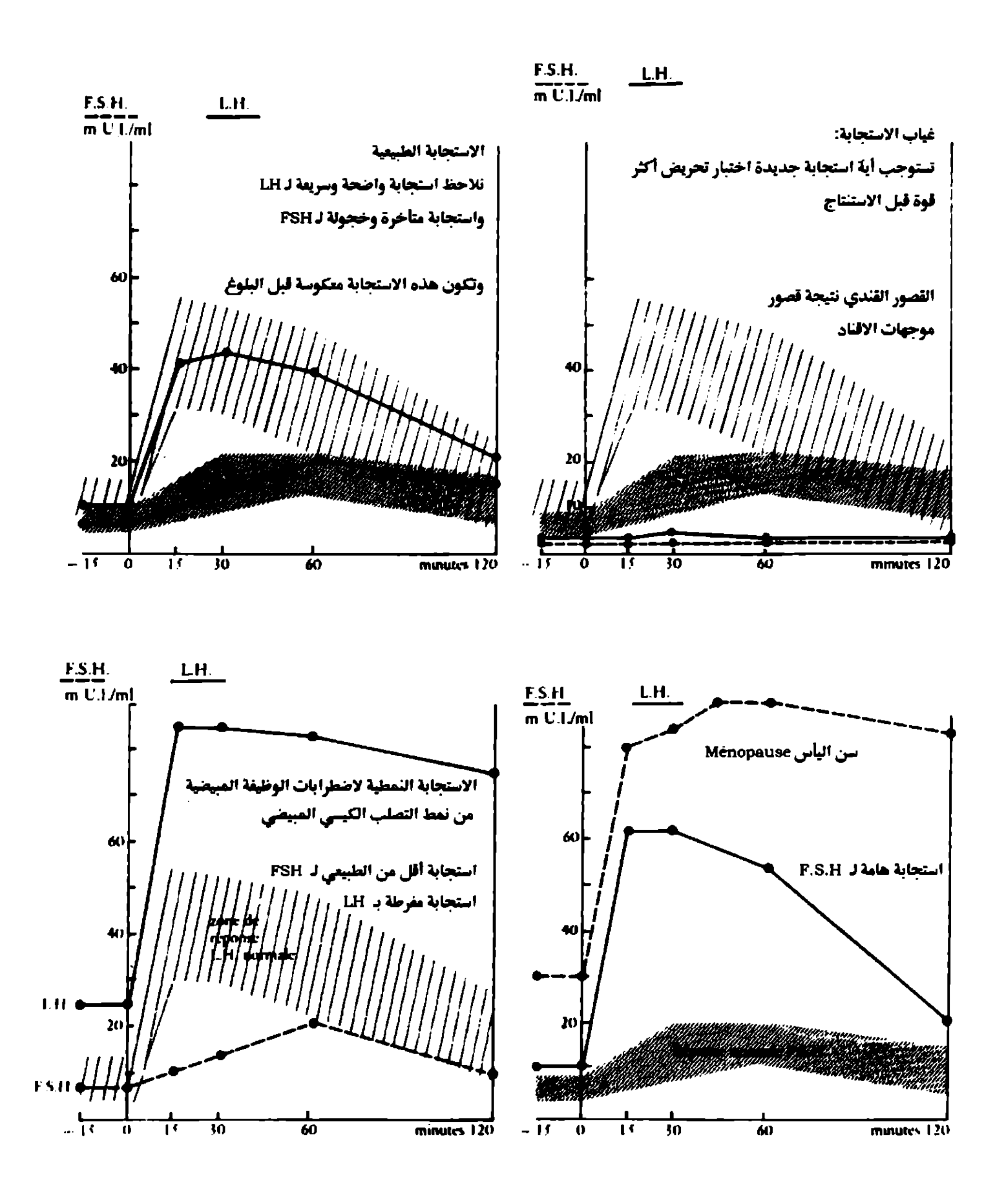
عملياً، لا يمكن تطبيق هذا البرنامج. ولذلك السبب، تفسر نتائج الاختبار، وهي غالباً اختبار علاجي أكثر من كونها اختبار استقصاء وتفسر بحسب تطور المنحني الحراري، وظهور نزف تناسلي وأحياناً تغيرات في الستيروئيدات.

كما يستخدم اختبار الكلوميفين أيضاً لتقدير مخزون البويضات في المبيض، حيث إن الاستجابة المفرطة لـ FSH تشير إلى مخزون منخفض.

2. اختبار LH-RH:

يؤثر LH-RH الذي يعطى وريدياً أو عضلياً أو IM مباشرة على النخامى ويؤدي إلى تحرر، LH فقط أو كلا الموجهين القنديين وذلك بحسب الجرعة المستخدمة.

يجرى الاختبار بحقن وريدي لـ 25-100 ملغ من LH-RH، تقدر قيم موجهات الأقناد البلازمية كل 10-15 دقيقة، في الأزمنة 15-، 1، 15، 30، 60، 120 دقيقة (الصورة 55).



(Documents A. RUFFIÉ)

الصورة 55 : بعض الأمثلة عن الاستجابة لاختبار LH-RH

الزمن 0: حقن وريدي بـ 25 ميكروغرام بـ LHRH

· تبرهن الاستجابة الإيجابية لـ LH-RH على اكتمال النخامى. وبالتالي فإن الشذوذ يتوضع في مستوى الوطاء، إذا كان غير قابل للتفعيل بواسطة سترات الكلوميفين.

تشير الاستجابة السلبية لـ LH-RH إلى شذوذ نخامي، من الضروري تحديد خواصه.

تتوجه اختبارات إعادة التفعيل بشكل أساسي إلى الاستقصاء المبكر للأورام النخامية.

نذكر بأن اختبار LH-RH يستخدم من أجل تقييم الحالة الوظيفية للمحور الوطائي النخامي في بعض الحالات كتأخر البلوغ وما قبل سن اليأس و انقطاع الطمث أو ندرة الطمث الملحوظ. و يسمح استخدام جرعة 25 مكغ بالحصول على استجابات أكثر دقة وإثبات فرط الإفراز الكامن لـ LH أو FSH، في حين أن القيم القاعدية قريبة من الحدود العليا الطبيعية.

بالنتيجة، ليس لمعايرة موجهات الأقناد إلا استطباب محدد جداً ونادر نسبياً ولا يكتسب كامل قيمة إلا في نطاق استقصاء كامل. في أغلب الحالات، حيث يتعلق الأمر باستقصاء شذوذات هامة في القند تشير إليها القيم المرتفعة جداً لموجهات الأقناد، فإن التقنيات التي لدينا حالياً كافية، عند تطبيقها جيداً، بفضل ظهور الأضداد وحيدة النسيلة.

تسمح المعايرات المناعية لموجهات الأقناد بالاستقصاء الإحصائي أو الديناميكي للمحور النخامي القندي.

الفصل العشرون

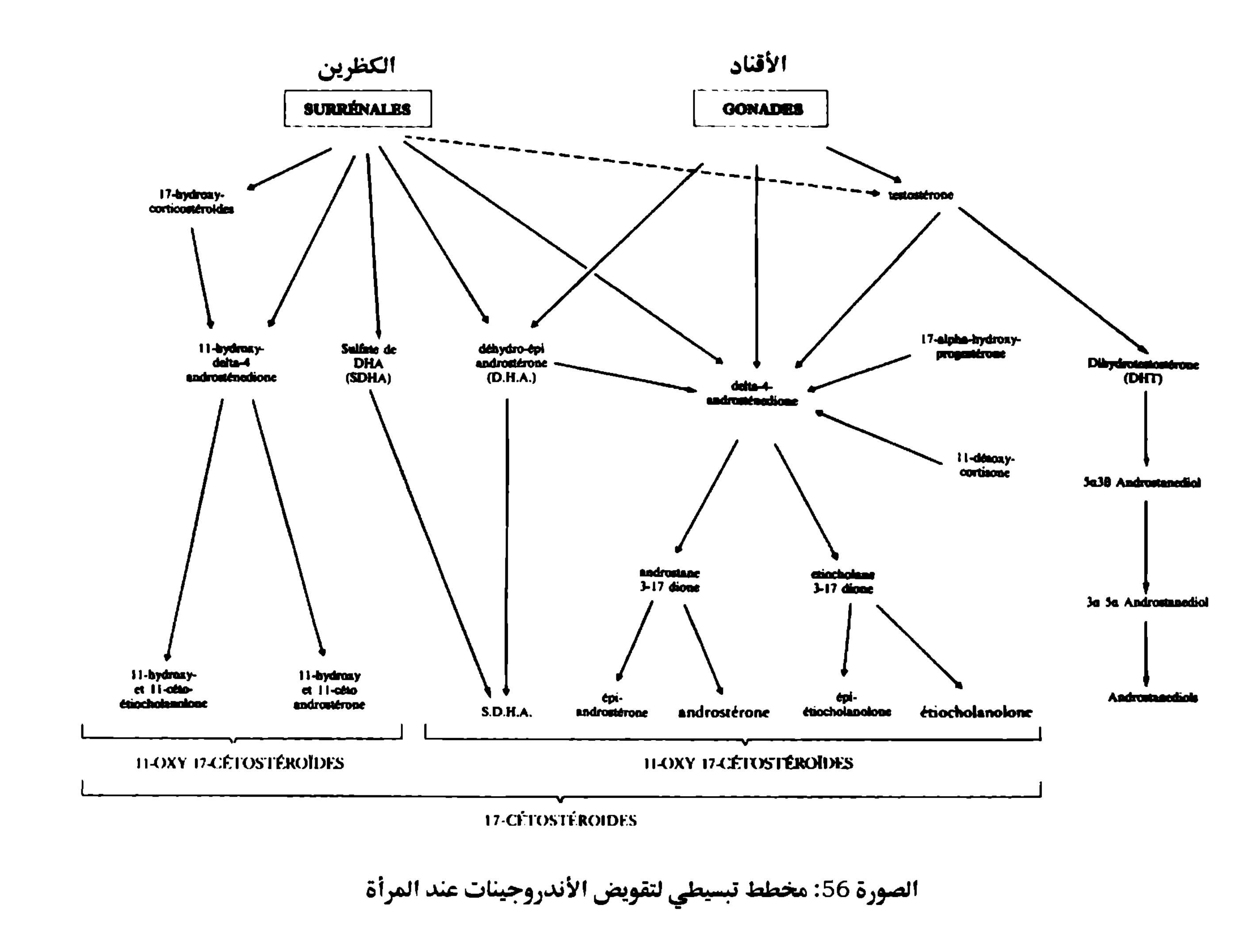
تقييم الوظيفة الأندروجينية

الأندروجينات في العضوية:

تم التطرق لإفراز الأندروجينات ونقلها والتأثيرات الفيزيولوجية للأندروجينات لدى المرأة في دراسة الشعرانية.

نذكر بأنه يتم إفراز جزء بسيط فقط من التستوسترون، الذي يمثل الأندروجين النموذجي مباشرة من قبل المبيض وبشكل ملحق من الكظر. ينتج الجزء الرئيسي من تستوسترون العضوية الأنثوية بشكل أساسي اعتباراً من الأندروجينات الضعيفة ودلتا-4 -أندروسنينوديون Δ4androstenedione (Δ-4-A) والدي هيدرو إيبي-أندروستيرون dehydroepi-androstérone (D.H.A) التي تفرزها هاتان الغدتان الصماويتان.

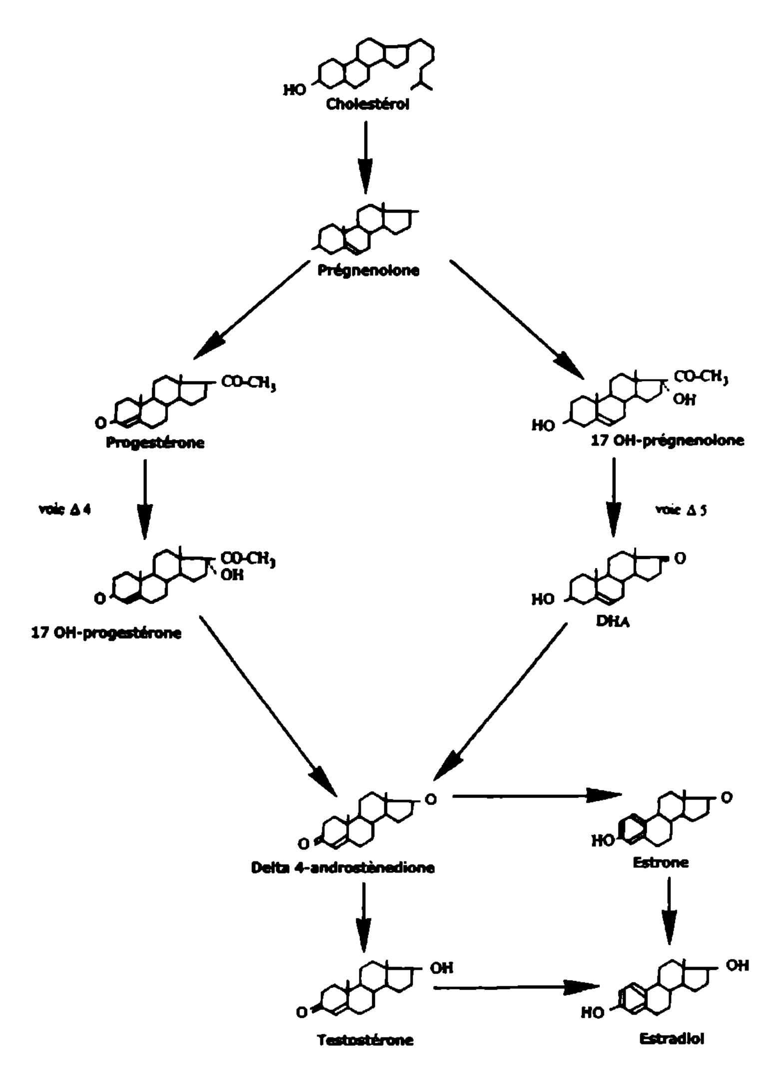
يسبق بناء التستوسترون تفاعلان متتاليان يتحول DHA إلى (Δ-4-A)، الذي يتحول بدوره إلى تستوسترون. كما رأينا سابقاً، فإن هذا البناء أصغري لدى المرأة نسبة لكمية DHA و(Δ-4-A) المنتجة التي تقوض في المستوى الكبدي وتضم وتطرح مع البول. يزال تفعيل DHA بواسطة الانضمام المباشر. إن (Δ-4-A) حساس بشكل خاص للإرجاعات التي تحوله إلى مقوض غير فعال منضم للغليكورون أو السلفو، يصبح غير قابل للتثبت على البروتينات الناقلة للستيروئيدات، إن (Δ-4-A)، إذا كان اعتباره جزءاً دواراً في استقلاب الأندروجينات لدى المرأة، سلف محتمل للتستوستيرون (الصورة 56).



الصورة 56: مخطط تبسيطي لتقويض الأندروجينات عند المرأة

يجب شرح القيم البلازمية بناء على ذلك بشكل أساسي. إن سلفات DHA البلازمية هي العاكس النوعي للفعالية الأندروجينية للكظر.

بالمقابل، فإن إثبات زيادة DHA فقط (DHA الحر) لا تسمح مسبقاً بالحكم على المنشأ الكظري. ويمكن أن تكون وسيطاً بسيطاً لاستقلاب الأندروجينات المفرط، أو دليلاً على زيادة البناء بطريق دلتا-5- المبيضي (الصورة 57).



الصورة 57: اصطناع الستيروئيدات

ترتبط الكميات الضعيفة للتستوسترون الموجودة لدى المرأة، وخلافاً لـ (Δ-4-A)، بالبروتينات الرابطة للدرجة التي لا يوجد فيها التستوسترون الحر إلا بشكل نزر. يثبته TEBG (أو SBG) بقوة ويحميه من تأثير الإنزيمات التقويضية. إن أقل زيادة في التستوسترون ستظهر بشكل أعراض. بالتأكيد لا يلعب التستوسترون دورِ الأندروجين الرئيسي إلا على القليل من المستقبلات لدى المرأة. وذلك ليس حال سلفه الدي هيدرو تستوسترون (DHT) في أغلب الأحيان.

بما أنه لا يحدث تحول للتستوسترون إلى DHT عملياً في الخلايا الهدف للأندروجينات، فإن النسبة الأكبر من D.H.T تدخل إلى الخلية، وبالتالي فهي غير جائلة. إن أهمية معايرته محدودة في بعض الحالات حين تكون زيادة DHT في الخلية الهدف مماثلة، حيث يتحرر جزء في الدوران بشكل DHT أو نواتج تدركه (5-ألفا أندروستانديولات) .5-α-androstanediols

المعايرات البلازمية للأندروجينات:

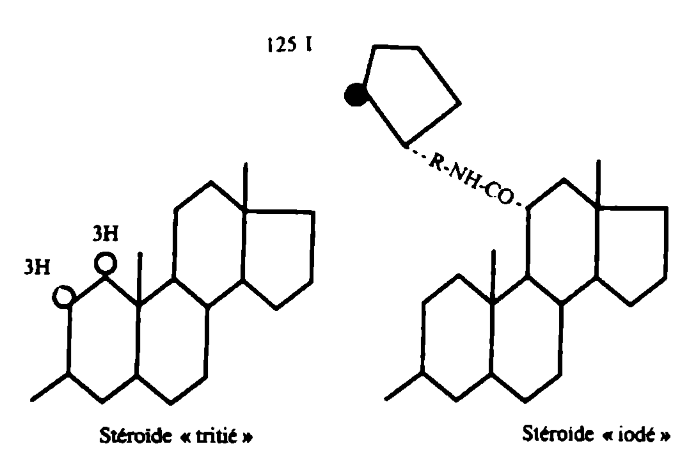
Stéroïdes الستيرونيدات	Production mg/24 h الإنتاج	Concentration périphérique mg/24 h التركيز المحيطي	Sécrétion (%) ovaire مبيض	 surrénale كظر	الانقلاب المحيطي Conversion périphérique (%)
delta-4-androstènedione	3	· 1, 5 ·· 2	45 60	45 30	10 10
testostérone	0, 3	0. 4	15	15	70
DHT	0, 1	0. 2	20		80
DHA	6	5	15	70	15
SDHA	15	1500		95	5

الجدول 17: انتاج وتركيز الاندروجينات عند المرأة الشابة

- المرحلة الجريبية   **- المرحلة قبل الإباضية واللوتيينية**

إن معايرة الأندروجينات البلازمية لدى المرأة والفتاة هي شعاعية مناعية حصراً. يتعلق الأمر بتفاعل تنافسي بين الهرمون الذي تجب معايرته والهرمون الموسوم بنظير فعال شعاعياً تجاه الأضداد التي تكون متعددة النسيلة غالباً. و بالنسبة للأندروجينات، يوسم الستيروئيد بشكل عام باندماج ذرة أو ذرتين تريتيوم مكان الهيدروجين. من الممكن منذ

بعض السنوات وسم الستيروئيد بإضافة سلسلة قصيرة تحمل حمض أميني يودي إلى يود 125 فعال شعاعياً (الصورة 58).



الصورة 58 : الستيروئيدات اليودية

وقد جرب مؤخراً استخدام واسمات غير نظائرية كالمعادن الثقيلة (العناصر الأرضية النادرة: اللانتانيدات) التي تصدر تألقاً. وبالتالي فهي لها ميزة الواسمات الفيزيائية وكذلك الكيميائية كالإنزيمات. تسمح الواسمات بإجراء معايرة مباشرة للستيروئيدات بوضع المصل على تماس مع الأضداد المثبتة على جدار الأنبوب، ويمثل ذلك تبسيطاً هاماً جداً وتوفيراً كبيراً في زمن إجراء المعايرة.

بسبب التراكيز الضعيفة للأندروجينات في البلازما من جهة، والنوعية المكتسبة التي تسمح بمعايرة جزيئات ذات بنية قريبة من DHT والتستوسترون و (Δ-4-A) وDHA من جهة أخرى، من الضروري استخلاص الستيروئيدات من المصل و فصلها بالتصوير اللوني قبل إجراء المعايرة المناعية فقط سلفات D.H.A اعتماداً على بنيتها و خاصة تراكيزها العالية (أكبر بـ 2000 مرة من التستوسترون)، بواسيطة المعايرة الشعاعية المباشرة باليود 125، ويمكن أن تنسجم هذه المعايرة مع استخدام الواسمات الأخرى.

يبدو اليوم أمراً لا غنى عنه أن تسبق المعايرة الشعاعية اليودية لـ (Δ-4-A) باستخلاصه وتنقيته. وحالياً، تلزم معايرة التستوسترون لدى المرأة أن نجري استشراباً قبل المعايرة الشعاعية-مناعية. حالياً لا تسمح أي طريقة ذات روتين غير نظائري بمعايرة دقيقة قابلة للتفسير للتستوسترون في أمراض النساء.

1. معايرة التستوسترون:

التستوسترون البلازمي الكلي هو التستوسترون الكلي أي الجزء المرتبط بـ SBG، أي الجزء المرتبط بالبري ألبومينات مع الجزء الحر، القيمة الطبيعية لدى المرأة 0.36-0.65 نانو غرام/مل من البلازما.

التستوسترون المتوافر حيوياً:

أي مجموع التستوسترون الحر والتستوسترون المرتبط بالبري ألبومينات وبالتالي متوافر بسهولة. تتراوح القيمة بين 0.10-0.30 نانوغرام/مل.

التستوسترون الحر:

الذي لا يوجد في الحالة الطبيعية إلا نزراً حيث تتراوح القيم بين 1-3 بيكوغرام/مل.

لا تشكل هاتان المعايرتان الأخيرتان فحوصاً ذات مقام أول في استقصاء فرط الأندروجينية. وهي مفيدة في الحالات التي تترافق فيها العلامات السريرية الصامتة لفرط الأندروجينية المثبت، و لا تترافق بارتفاع التستوسترون و/أو (Δ-4-A). وفي مثل هذه الحالة نقوم بمعايرة TEBG أو SBG.

2. معايرة TEBG:

يعاير بالتنافس الشعاعي بعد الفصل الاستشراب على هلام البولي أكريل أميد، بالانتشار المناعي البسيط، والطريقة ليست كمية في هذه الحالة. وقد اقترح مؤخراً إجراء تفاعل تنافسي يستخدم واسمات متألقة (طريقة DELFIA : ذات تألق في زمن متأخر). تتراوح قيمة TEBG، التي تكون لدى المرأة ثلاثة أضعاف، بين 2 و8.5 نانوغرام/مل. و

تنخفض هذه القيمة بالكورتيكوئيدات وتزداد بالإستروجينات. ترتبط أهمية هذه المعايرة بالدلالة البيولوجية للقيم المتتالية للتستوسترون المرتبط والتستوسترون الحر، وهو الوحيد الفعال.

3. معايرة DHT:

تبقى معايرة المستقلب الفعال للتستوسترون في المستوى النسيجي تقنية بحوث حالياً. وهي طريقة شعاعية-مناعية تتطلب بعد الاستخلاص أن نجري استشراباً يسمح بفصل DHT عن التستوسترون. تتفاعل الأضداد الموجودة حالياً مع هذين الستيروئيدين. يستخدم التنافس ستيروئيدات. تتراوح قيمة DHT لدى المرأة بين 0.05-0.2 نانوغرام/مل.

بما أن اصطناع DHT يحدث في الأعضاء المستقبلة للتستوسترون، فقد يحدث أن لا تزداد قيمته الجائلة. من أجل إثبات زيادة فعالية 5-ألفا ريدوكتاز، نحتاج إلى معايرة مستقلب DHT وهو 3-ألفا-5-ألفا أندروستانيديول.

4. معايرة 3-ألفا – 5 ألفا أندروستانيديول 3α-5α androstanediol:

تتطلب طريقة شعاعية مناعية تجريها مخابر قليلة جداً. تتراوح القيم بين 10 و80 مكغ/مل.

5. معايرة دلتا-4-أندروستينوديون Δ-4-Androsténedione:

تجرى بالطرق المناعية الشعاعية. تتراوح القيمة الطبيعية بين 1 و 3.6 نغ/مل. في غياب الفعالية اللوتينية، تشكل قيمة 3.6 قيمة مرتفعة ذات دلالة. إذا كانت معايرة التستوسترون حالياً هي الطريقة الأدق لتقدير الوظيفة الأندروجينية الحقيقية فإن معايرة (Δ-4-A) تكتسب أهمية خاصة في أمراض النساء. و يمكن أن تزداد القيمة بشكل مفرد وتدل على فرط الأندروجينية الناتج عن زيادة الإفراز المبيضي. إن هذا الستيروئيد في الحالة الطبيعية هو السلف الرئيسي للأندروجينات لدى المرأة.

6. معايرة سلفات D.H.E.A (S-DHA):

يتغير تركيز S-DHA بحسب إيقاع الإفراز اليومي لقشر الكظر. تتراوح القيمة الطبيعية بين 700 و3600 نغ/مل لدى المرأة البالغة. يسمح التركيز السابق بإجراء معايرة مناعية مباشرة دون استخلاص.

إن قيمة S-DHA هي المعبر شبه النوعي للوظيفة الأندروجينية لقشر الكظر، ويتطلب استطباب المعايرة تحديد السلفات في مستوى الوصف، لأن طلب "D.H.A" يقود إلى إجراء معايرة DHA الحر الذي له دلالة أخرى. في الحقيقة إن قيمة DHA الحر في قسم كبير منعكس لاصطناع الأندروجينية المبيضية بطريق Δ5.

7. معايرة DHA الحر:

تجرى بعد الاستخلاص الاستشرابي بالطرق المناعية الشعاعية. تتراوح القيم الطبيعية لدى المرأة الشابة بين 1.5 و8 نغ/مل.

عندما تشير العلامات السريرية إلى فرط الأندروجينية، ستؤكد المعايرات البلازمية لـ S-DHA والتستوسترون و(Δ-4-A)، في الأغلبية الكبيرة من الحالات، فرط الأندروجينية. وستسمح بتحديد منشأها المبيضي أو الكظري أو المختلط، دون الاستعانة بشكل إجباري بالاختبارات الديناميكية، التي تجرى مثلاً عندما لا نمتلك إلا تقييم للكاتابوليتات البولية للأندروجينية. تسمح فيزيولوجية الأندروجينات بفهم أن تحديد هذه المعايير الثلاثة معاً هو الذي يتيح الاقتراب الكافي من الوظيفة الأندروجينية الحقيقية، وذلك بسبب تعقيدها. للمعايير الأخرى استطبابات نادرة، ولكنها تساهم في الحد من فرط الأندروجينية غامض السبب.

الفصل الحادي والعشرون

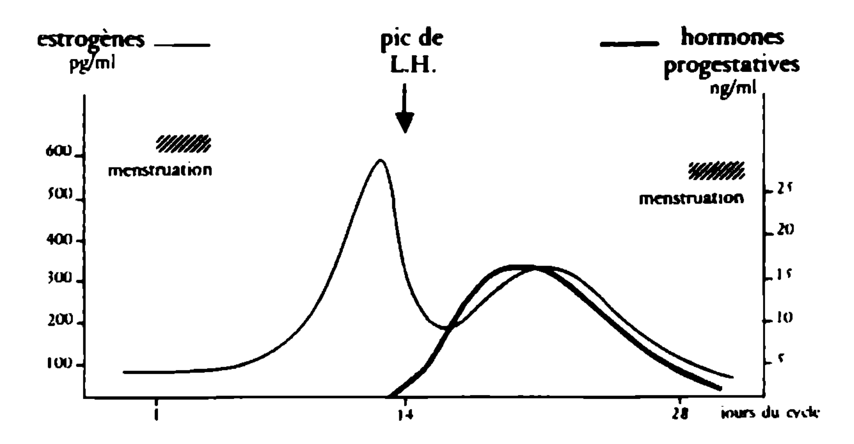
تقييم الوظيفة الإستروجينية

I. الإستروجينات في العضوية

يفرز المبيض، انطلاقاً من الخلايا الحبيبية ثم من الجسم الأصفر، الإستراديول بشكل أساسي أو خليطاً من الإسترون والإستراديول، اللذين يصطنعان بالترتيب من دلتا-4-أندروستينوديون والتستوسترون. إن الأندروجينات، ستيروئيدات ذات 19 ذرة كربون، هي طلائع الإستروجينات. يؤدي التحلقن العطري للحلقة A إلى خسارة الكربون 19.

يتغير إنتاج الإستروجينات المبيضية خلال الدورة الطمثية مع ذروتين، الأولى قبل إباضية والثانية في اليوم 21'-23'، إن القيم المرتفعة في الطور اللوتيني بأي حال أعلى من القيم المشاهدة في الفترة الجريبية. وبالتالي تصطنع المرأة، بحسب طور الدورة، ما بين 40 و 300 ميكروغرام إستروجينات يومياً. كما يوجد إفراز فيزيولوجي ضعيف جداً للاسترون والإستراديول من الكظر. و تجول الإستروجينات في الدم بشكلها الحر، وبالشكل المنضم وكذلك بالشكل المرتبط ببروتين بلازمي وSBG.

يمكن أن ينضم الإسترون والإستراديول مباشرة في الكبد، وبشكل أساسي إلى الغلوكوروئيدات. ويمكن أن تقلب قبل ذلك إلى مستقلباتها الأساسية أو الإستراديول أو إلى مستقلبات أخرى كثيرة أقل أهمية ستصبح منضمة بدورها. باستثناء الإستراديول، يؤدي استقلاب الإستروجينات إلى مشتقات أخرى عديدة: 16، 17، 16-17 الإيبي استريولات و2-هيدروكسي و6-هيدروكسي و18-هيدروكسي و2-ميتوكس مشتقات الإسترون والإستراديول وحتى الإستريول (الصورة 59، الجدول 18).

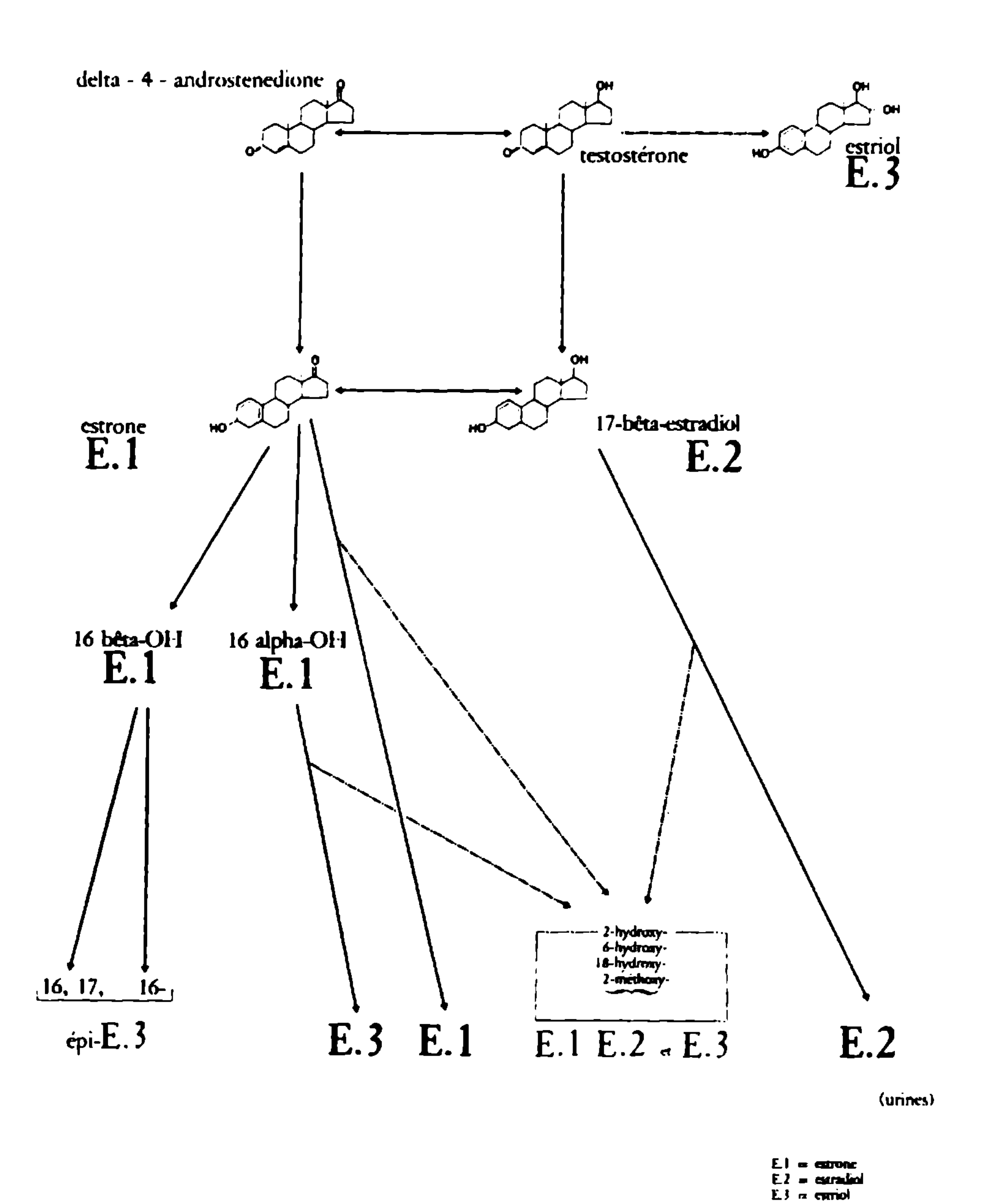


الصورة 59: تطور المعدلات البلازمية للإستروجينات
والهرمونات البروجسترونية خلال الدورة الطمثية الطبيعية

الستيروئيدات	الفتـرة	المعدل البلازمي		Production totale Moyenne /24 h الإنتاج الكلي	Origine du stéroïde circulant منشأ الستيرونيدات الجائلة		
					إفراز مبيضي	إفراز كظري	إنتاج خارج غدي
		pg/ml	pmol/l	mcg	%	%	%
17-ß-Estradiol	Ph. folliculaire	30-90	110-330	50	85	0	15
	Pic pré-ovulatoire	90-400	330-1 470	400	98	0	2
	Ph. lutéale	65-220	240-850	200	96	0	4
Estrone	Ph. folliculaire	10-80	35-300	50	65	0	35
	Pic préovulatoire	40-270	150-1 000	230	60	0	40
	Ph. lutéale	40-160	150-600	110	55	0	45
		ng/ml	nmol/l	mg	%	%	%
Progestérone	Ph. folliculaire	< 0,6	< 2	1	40	35	25
	Pic pré-ovulatoire	0,5-1,5	1,6-5				
	Ph. lutéale	6-24	19-75	36	99	0	1

الجدول 18: إنتاج ومعدل البروجسترونات والاستروجينات الجائلة خلال الدورة الطمثية

تطرح هذه الستيروئيدات في البول وأيضاً في الصفراء. والمركبات التي تسلك الطريق الأخير تمر في الأنبوب الهضمي، ويعاد امتصاصها بنسبة 90% وتعود إلى الكبد بالدورة المعوية الكبدية. هذا يفسر لماذا تستطيع المعالجات بالصادات الحيوية، التي تؤدي إلى اضطراب الفلورا التي تحوي الانزيمات القادرة على استقلاب و تقويض الإستروجينات)، أن تغير إطراح الإستروجينات (الصورة 60).



الصورة 60 : الاصطناع الحيوي واستقلاب الاستروجينات

عند إعطاء كمية من الإستراديول، نجد 10% من مستقلباته في البراز، وليس أكثر من 65% في البول. يفسر اختفاء البقية بتأخر الإطراح أو تشكل مستودعات في الفترة وبشكل خاص في النسيج الشحمي.

لدى المرأة في سن اليأس، الإفراز المبيضي لـ 17-بيتا إستراديول أصغري أو معدوم.

المصدر الوحيد للإستروجينات و يأتي من الانقلاب المحيطي للأندروجينات و(Δ-4-A) إلى إسترون، وبخاصة في مستوى النسيج الشحمي. وبالتالي فإن الإستروجين الأساسي الجائل هو الإسترون. يعرف الإسترون نفس طرق التدرك الموجود لدى الشابة، التي توصل إلى المنضمات البولية للإستروجينات الثلاثة. و يجب أن نتذكر أن البلازما تحتوي على كمية كبيرة من سلفات الإسترون الذي يشكل مخزناً لا يمكن إهماله للإستروجينات لدى المرأة متوقفة الطمث.

اعتماداً على المعطيات الفيزيولوجية، يقوم استقصاء الإفراز الإستروجيني لدى المرأة الشابة على المعايرة البلازمية لـ 17-بيتا، إستراديول حيث أصبحت معايرة الفينول ستيروئيدات البولية لاغية.

لدى المرأة متوقفة الطمث، توجد طريقتان كيميا حيويتان من أجل تقدير الناتج الإستروجيني: إما المعايرة البلازمية للإستراديول والإسترون، وإما المعايرة البولية للاسترون والإستراديول أو الفينول ستيروئيدات الكلية.

II. معايرة الإستروجينات البولية:

تتم معايرة الإستروجينات البولية عادة على بول 24 ساعة. لنلاحظ أن الكمية المعايرة هي من رتبة ميكروغرامات، وليس ميلليغرامات كما هي حالة الستيروئيدات الأخرى. تتألف هذه الإستروجينات البولية من جهة من الهرمونات التي تفرزها العضوية والتي لم تُدرك، ومستقلباتها الأساسية: الإسترون والإستراديول والإستريول التي تسمى على التوالي E1, E2, E3 (بحسب عدد ذرات الأوكسجين المحمولة على الجزيئة). و

توجد هذه الستيروئيدات بشكل منضم في البول بعد الحلمهة الإنزيمية ثم الاستخلاص- التنقية (طريقة Brown). يمكن معايرة هذه الإستروجينات البولية بطريقتين:

- معايرة الفينول ستيروئيدات الكلية:

(E1, E2, E3 التي لها حلقة فينولية مشتركة). وبالتالي تعاير الإستروجينات البولية بتفاعل Kober، التلوين بالأحمر في وسط كبريتي. وتقدر كميتها بمقياس الضوء الطيفي أو بقياس التألق الناتجين عن معقد Kober-Ittrich.

- معايرة مجموع الإسترون + الإستراديول البولي:

يمكن إجراؤها بالطريقة الإنزيمية بطريقة المدرسة المونبيلية.

القيم الفيزيولوجية، لدى المرأة في سن اليأس منذ سنتين إلى الآن، أقل من 35 مكغ/24 ساعة. في بعض الحالات النادرة يمكن أن تصل إلى 50 مكغ/24 ساعة.

III. معايرة الإستروجينات البلازمية:

1. معايرة 17-بيتا إستراديول:

اعتماداً على التراكيز الجائلة لـ E2 خلال الدورة، وفي الفترة الإياسية، يجب الاستعانة باستخلاص البلازما، ثم استشراب الخلاصة قبل بدء المعايرة المناعية الشعاعية. ولكن سيئة هذه الطريقة أنها طويلة ولا تسمح بالحصول على نتيجة خلال عدة ساعات ولذلك السبب وجدت طرق مباشرة لمعايرة الإستراديول تستخدم واسماً نظائرياً أو غير نظائري. ولا يمكن تطبيق هذه الطريقة إلا من أجل تراكيز الإستراديول التي تزيد على 100 بكغ/مل، ولذلك يجب أن تقتصر على متابعة التحريض المبيضي أو الاستقصاء المبيضي للأسابيع العشرة الأولى من الحمل. لا يمكن تطبيقها على معايرة الإستراديول خلال دورة غير محرضة أو في سن اليأس. لا تعمل في هذه الحالات.

خلال الدورة، يكون الإستراديول أقل بكثير من 90 بغ/مل. يزداد بشكل خاص قبل الإباضة بـ 4-6 أيام ليصل القيمة الأعظمية الليلية السابقة للإباضة (9-400 بيكوغرام/مل). ويترافق الإفراغ البويضي لـ LH مع انخفاض سريع في الإستراديول الذي يستمر لمدة 2-3 يوم. في الطور اللوتيني، تلاحظ ذروة ثانية بين اليوم 19' و22' (لدورة تتألف من 28 يوماً) لا تتعدى شدتها نصف شدة الذروة قبل الإباضية (60-230 بيكوغرام/مل).

إن قيمة E2، لدى المرأة المتوقفة الطمث، أقل من 30 بغ/مل. ولكن بما أن معايرة الإستراديول تعكس الإفراز المبيضي وليس الإنتاج الشامل للإستروجينات فمن الضروري اللجوء لدى المرأة متوقفة الطمث إلى معايرة الإسترون البلازمي أو معايرة الإستروجينات البولية.

2. معايرة الإسترون البلازمي:

يتعلق الأمر بطريقة شعاعية-مناعية بعد استخلاص البلازما واستشراب الخلاصة من أجل فصل الإسترون عن الإستراديول. نادراً ما يكون للتراكيز البلازمية للاسترون خلال الدورة أهمية.

وتتراوح قيمة الإسترون لدى المرأة في سن اليأس بين 10 و50 بيكوغرام/مل. ويمكن أن تكون أعلى في حالات نادرة.

IV. استطباب المعايرة والتفسير:

من أجل تقدير الوظيفة الإستروجينية، يجب تمييز الحالات التي يكون فيها التقدير الكمي الدقيق ضرورياً عن الحالات المعاكسة.

أ. الحالة التي يكون فيها ضرورياً:

نادرة ومحدودة.

1. عندما تكون الوظيفة الإستروجينية غير طبيعية، هذا قليل الحدوث، هذه حالة الأورام المؤنثة النادرة للكظر. وأورام الأقناد الإستروجينية المفرزة التي تتظاهر بشكل مختلف بحسب الأرضية:

- البلوغ الكاذب المبكر لدى الفتاة الصغيرة.
- خلل انتظام الدورة لدى المرأة ذات الفعالية التناسلية.
- النزف الطمثي لدى المرأة متوقفة الطمث (في سن اليأس).

في جميع هذه الحالات، يعتبر التقييم الدقيق للقيم الإستروجينية دليلاً تشخيصياً ولكنه يشكل نقطة بدء لمراقبة التطور. وفي نفس النظرة، نشير أن معايرة الإستروجينات تشكل جزء من استقصاء الوظائف الأندروجينية الشاذة جداً (الأورام المذكرة للكظر والأقناد وفرط تنسج الكظر الخلقي). و بما أن الإستروجينات تشتق من الأندروجينات استقلابياً تصبح معدلاتها مرتفعة بشكل غير طبيعي في هذه الحالات، فإن المعايرات البلازمية ذات قيمة عالية هنا.

2. عندما يراد تقدير الإمكانيات الوظيفية للمبيض بواسطة الاختبارات الديناميكية، يجب تحديد الانطراح الهرموني رقمياً وبدقة.

- **اختبار HMG:** اقترح هذا الاختبار التشخيصي لتقدير وجود المخزون الجريبي المبيضي خلال استقصاء انقطاع الطمث المعتدل ارتفاع موجهات الأقناد. يقوم على حقن(5 أمبولات HMG كل مرة) لـ 3 مرات وبفاصل 3 أيام (تمثل موجهات الأقناد هذه المستخلصة من بول النساء الآيسات مزيجاً من FSH وLH). يؤدي حقنها خلال الاختبار، بالنتيجة، إلى نمو الجريبات المبيضية (تأثير FSH) وإفراز الإستراديول (تأثير LH) بشرط وجود الجريبات المبيضية طبعاً.

يمكن تحديد المخزون من الجريبات بواسطة معايرات الإستراديول البلازمي قبل الاختبار وبعد 3 أيام من الحقن الأخير. يشير غياب الاختلاف الواضح إلى غياب العناصر المنتشة

في المبيض. ومع ذلك توجد استجابات سلبية كاذبة، ويبدو من الضروري غالباً إجراء التنظير الداخلي مع الخزعة المبيضية.

- **اختبار HCG**: يقدر القوة الوظيفية للجسم الأصفر، ويهدف إلى استقصاء القصور الإستروجيني المحتمل أو البروجستروني أو المختلط الذي لا يظهر في المعايرات الساكنة. و يمكن أن تكون هذه الوظيفة اللوتينية المعيبة مسؤولة عن العقم أو الإجهاضات المتكررة. يقوم اختبار jayle على حقن 5000 وحدة دولية من موجهات الأقناد المشيمية لـ 3 مرات وبفاصل يومين، بادئين اليوم الثالث من الانزياح الحراري. حيث إن هذا الهرمون المستخلص من بول النساء الحاملات ذا المنشأ المشيمي يحرض اصطناع الستيروئيدات في الجسم الأصفر، كما هو دوره الفيزيولوجي في بداية الحمل.

خلال الاختبار، يجب أن يكون الجسم الأصفر الطبيعي قادراً على مضاعفة اصطناع الستيروئيدات (الذي يقدر بالمعايرة قبل وبعد الاختبار). فقد هذا الاختبار أهميته منذ ظهور المعايرات البلازمية لـ 17-بيتا إستراديول والبروجسترون الذي يقدر الحالة الوظيفية للجسم الأصفر بشكل أكثر بساطة ودقة.

3. **مراقبة بدء الإباضة بواسطة موجهات الأقناد**: يتم ذلك بتحريض الإباضة غير الموجودة بحثّ نمو ونضج الجريبات بداية بواسطة هرمون ذي تأثير FSH (HMG)، ثم إطلاق الإباضة بواسطة هرمون ذي تأثير LH (HCG). المشكلة بوضوح هي تحديد اللحظة المناسبة لحقن هذا الأخير. وقد يحدث فشل (لا إباضة) عند الحقن المبكر لأن الجريبات لا تكون ناضجة. وعند حقنه بعد التحريض الماضي قدماً بشكل كبير بواسطة HMG، يوجد خطر حدوث إباضات متعددة، وخطر جميع سلسلة تناذرات فرط التحريض التي يمكن أن تكون اشتدادية.

لذلك من أجل مراقبة درجة النضج، نقوم بمعايرة الإستروجينات التي تفرزها الجريبات بتأثير HMG. حيث تسمح تقنية المعايرات السريعة للبول المجموع صباحاً (بول 12 ساعة السابقة) والمصحح بواسطة قيمة الكرياتينين البولي بمعرفة قيم انطراح الإستروجينات خلال فترة بعد الظهر، وتحديد المعالجة الواجب إعطاؤها نفس المساء.

تسمح المعايرة السريعة لـ 17-بيتا إستراديول البلازمي التي تجرى على عينة مأخوذة صباحاً تعرف نتائجها نهاية فترة بعد الظهر بمتابعة إفراز الجريبات المحرضة بـ HMG، بدقة متزايدة. لهذه الطريقة البلازمية على المعايرات البولية فائدة، وهي إنقاص أخطار فرط التحريض.

ب. خارج هذه الاستطبابات النادرة والمحددة:

أي في الأغلبية الكبرى من الحالات، حيث من غير الضروري إجراء معايرة دقيقة للإستراديول لأخذ فكرة دقيقة عن الوظيفة الإستروجينية للشخص.

- إما أنه لا يجب علينا الانتظار حتى لا يطرأ عليها تعديل: وهذه حالة الطمث الغزير واضطرابات الدورة كالتناذرات قبل وبين الطمثية أو عسر الطمث. ولو كنا نقبل بالنظرية التي تقول إن هذه الأعراض مرتبطة بخلل توازن نسبة الإستروجينات/البروجسترون، فإن هذا الشذوذ لا يكشف ولو في المعايرة البلازمية لهذه الهرمونات.
- أو أننا نعرف مقدماً أنه يوجد في العضوية تشرب إستروجيني **ملحوظ، وهذه حالة** النزوف الرحمية الوظيفية أو اختبار إيجابي بالبروجسترونات. (كما رأينا سابقاً) **ففي** غياب الآفة العضوية، فإن بطانة الرحم **لا تنزف إلا بالتحريض الإستروجيني.**
- أو أننا نعرف مسبقاً أنه لا يوجد في العضوية إلا القليل من الإستروجينات: وهذه حالة انقطاع الطمث اللا اشتدادي ذي التاريخ الطويل، يشير غياب نزوف باطنة الرحم إلى غياب التحريض الإستروجيني الملحوظ (اختبار سلبي بالبروجسترونات).

في جميع هذه الحالات، لا يفيد تحويل معطيات كمية الإستروجينات الجائلة أو المطروحة إلى أرقام بأي شيء.

لحسن الحظ، فإن الطبيب يعرف كيف يفسر مسبقاً المعلومات التي يحصل عليها من المستقبلات الفيزيولوجية لدى المرأة، وذلك قبل أن تستخدم المعايرات الدقيقة. تكفي الملاحظة المتأنية للمشعرات، في التوصل لانطباع سريري غالباً.

تعطي هذه المستقبلات، التي توضح الاستجابة النسيجية، معلومات أكثر قيمة أحياناً من أي معايرة. وهذه المشعرات السهلة الاستخدام هي :

1. المخاطية الرحمية:

يمكن استقصاؤها بطريقتين :

- **سريرياً**: بواسطة اختبار البروجسترونات التي تهدف إلى تحديد التشرب الإستروجيني لدى امرأة منقطعة الطمث غير حامل. و يقوم على إعطاء بروجسترون مهما كان نوعه لفترة قصيرة من الزمن (على سبيل المثال مضغوطتان يومياً لمدة 5 أيام، ريترو بروجسترون أو ديميجيستون). ثم إيقافه.

إذا كانت المخاطية سابقاً تحت التحريض الإستروجيني (حتى الضعيف منه) حيث يتبع **إعطاء البروجسترونات**، ثم إيقافها ويؤدي إلى دورة حقيقية في مستوى بطانة الرحم، بنزف ناتج عن دورات صنعية. وفي حال عدم حصول أي نزف، فإن قيمة الإستروجينات داخلية المنشأ غير مهمة وليس للبروجسترون أي تأثير على بطانة الرحم في فترة الراحة.

يجب تمييز ذلك عن "اختبارات الحمل" بإعطاء الستيروئيدات. تحتوي هذه المستحضرات على إستروجينات علاوة على البروجسترون، ويؤدي إعطاؤها ثم إيقافها إلى نمو ثم انهيار بطانة الرحم غير الحاوي على حمل في حال الحمل. و تدعم الهرمونات الداخلية المنشأ المخاطية وليس للإستروبروجسترونات الإستروبروجسترونات أي تأثير.

- **نسيجياً**:بخزع المخاطية أو الخزعة الخلوية الهرمونية، يتم الحصول عليها بواسطة مسبر Novak الذي يدخل في القناة العنقية. و إن الصورة النسيجية الناتجة عن التحريض الإستروجيني نموذجية وتسمح بتقدير أهمية التحريض.

2. الآح العنقي:

يشير وجوده إلى وجود الإستروجينات، وتتعلق وفرته وصفاؤه وتبلوره في حالات معينة بالقيمة الهرمونية المتواجدة.

3. المخاطية المهبلية:

تتطور مشعرات الألفة للإيوزين (IE) التي يحصل عليها من اللطاخة المهبلية بشكل مواز للقيم الإستروجينية.

ليس لجميع هذه المشعرات نفس الأهمية، ولذلك لا بد من مشاركتها معاً. حيث يتبع الآح العنقي الانسلاخ المهبلي تأرجحات القيم الهرمونية بشكل لحظي. وهذه ليست حالة المخاطية الرحمية التي تسجل تأرجحات، والتي تشكل فيها الصورة في نقطة محددة من الدورة فيلم لكل الدورة حتى لحظة الخزع.

نقطة أخيرة هامة، على الأقل لدى المرأة منتظمة الدورات، وهي أنه لا يمكن تفسير المعلومات التي تزودها هذه المستقبلات البيولوجية دون معرفة أين نحن من الدورة. ويحل ذلك بسهولة بمعرفة تاريخ الدورات الأخيرة، و عند الحاجة فحص المنحني الحراري.

الفصل الثاني والعشرون

تقييم الوظيفة البروجسترونية

I. البروجسترون في العضوية:

البروجسترون ستيروئيد ذو 21 ذرة كربون يصطنع اعتباراً من شوارد الأسيتات بطريق الكولسترول ودلتا-5-بريغنينولون. وهو البروجسترون الأهم نوعياً وفيزيولوجياً.

مع ذلك يلعب في العضوية دوراً آخر علاوة على وظيفته البروجسترونية، دور الصفيحة أو القاعدة الدائرة في الاصطناع الطبيعي لجميع الستيروئيدات وبذلك فهو يوجد في مستوى الكظر والأقناد. ولذلك السبب بسبب الهروب الذي يحدث خلال الاصطناع الستيروئيدي، توجد كمية ضعيفة من البروجسترون بشكل ثابت في بلازما أي شخص مهما كان جنسه وحالته الفيزيولوجية. لا يفرز بكميات هامة جداً إلا من قبل الخلايا اللوتينية للجسم الأصفر، أي لدى المرأة في فترة بعد الإباضة. يقدر الإفراز اليومي للبروجسترون من قبل الجسم الأصفر بين 21 و25 ملغ.

يجول الهرمون في الدم بشكله الحر (1-2%) ، ولكن بالأخص بشكل مرتبط بالبروتينات الناقلة المختلفة عن بروتينات التستوسترون والإستروجينات (وبشكل أساسي الترانس كورتين، البروتين الحامل للكورتيزول).

يتحكم الإستراديول باصطناع المستقبلات النسيجية للبروجسترون في مستوى النسيج الهدف، ويتغير الاصطناع خلال الدورة. يزداد تركيز المستقبلات في الطور الجريبي

وينقص في الطور اللوتيني بتأثير البروجسترون نفسه الذي يكبح إنتاج مستقبله الخاص. وبالتالي نفهم الدور الضاد والمتمم للاستروجينات الذي تلعبه البروجسترونات.

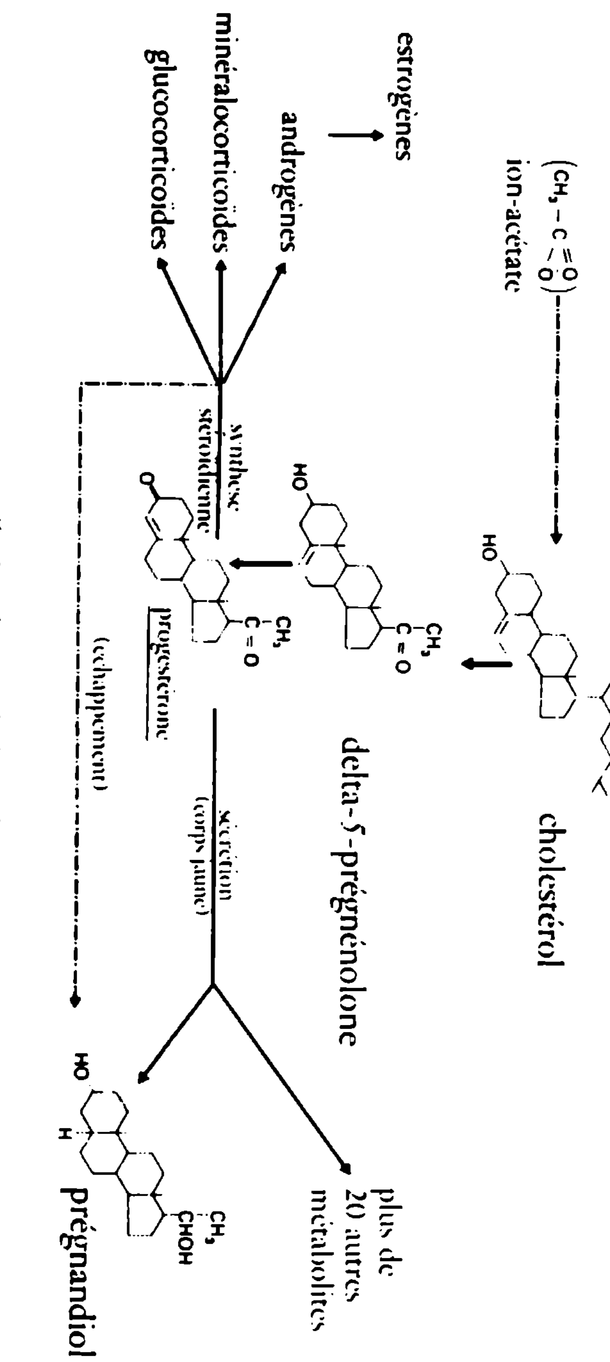
قدر نصف حياة البروجسترون بـ 90 دقيقة. إن نصف حياة البروجسترون الحر قصير جداً، وقيمة تجدده 3 دقائق تقريباً.

يستقلب البروجسترون في مستوى الكبد بشكل خاص، وأيضاً في الأعضاء الأخرى (الجلد، الكلية، الرحم) بإرجاع المستقلبات التي تنضم بشكل أساسي إلى الغلوكوروئيدات. الناتج الأساسي لهذا التقويض هو البريغنانديول prégnandiol، ولكنه ليس الوحيد، لأن غليكوروئيد البريغنانديول هو المستقلب السابع بين المستقلبات الفعالة شعاعياً بعد إعطاء البروجسترون الموسوم (الصورة 61).

يقدر أنه يتم إطراح 60% على الأكثر من البروجسترون بشكل مستقلبات بولية. تطرح 30% في الصفراء مع وجود دورة معوية-كبدية. بالنسبة لـ 10% الباقية يعتقد أنها تدرك في مستوى الرئتين.

للبروجسترون القليل من التأثيرات الاستقلابية، يجب الانتباه بشكل خاص إلى تأثيره المدر للصوديوم. بالمقابل، له تأثير مضاد للأندروجين (كبح 5-ألفا-ريدوكتاز) ومضاد للإستروجين.

ليس لتقييم البريغنانديول البولي اليوم أي أهمية في استقصاء الوظيفة اللوتينية للمبيض. تسمح طرق معايرة البروجسترون البلازمي بفضل نوعيتها وحساسيتها بتقدير التغيرات الهامة في هذا الأخير خلال الدورة. وهذه التغيرات أكثر دلالة من تغير ناتج تقويضه البولي: حيث يزداد البريغنانديول في الطور اللوتيني بمقدار 5 أضعاف الطور الجريبي، في حين أن تغير البروجسترون البلازمي في نفس الشروط من رتبة 50-100 صنف.



الصورة 61 : الاصطناع الحيوي واستقلاب البروجسترون

II. معايرة البروجسترون البلازمي:

إن قيمة البروجسترون البلازمي، الذي يعاير بالطريقة الشعاعية المناعية، منخفضة في غياب الجسم الأصفر (الفتاة الصغيرة، المرأة في سن اليأس، الطور الجريبي من الدورة) ويوافق بشكل أساسي إنتاج قشر الكظر (1-0.1 نانوغرام/مل). و يبدأ بالارتفاع يوم الإفراغ البويضي لـ LH ويستمر بالازدياد بشكل مواز لزيادة الإستراديول البلازمي. تتوافق القمية الأعظمية مع الذروة الثانية للإستراديول البلازمي (6-20 نغ/مل) ولكن يبدأ البروجسترون البلازمي بالتناقص قبل الإستراديول في الطور السابق للطمث. و تؤكد المنحنيات التي يتم الحصول عليها منحنيات الانطراح البولي للبريغنانديول.

اعتماداً على التراكيز المرتفعة للبروجسترون من رتبة نغ/مل في الطور اللوتينيK حيث يمكن استخدام الطرق المناعية اللانظائرية من أجل استقصاء هذه الفعالية. لكن حساسية هذه الطريقة غير كافية غالباً لإظهار القيم المنخفضة للطور الجريبي كمياً لإظهار التغيرات الطفيفة، ولكن ذات الدلالة، للبروجسترون في الفترة قبل الإباضة. وهذه التغيرات ذات أهمية أكبر في متابعة التحريضات المبيضية في طرائق التخصيب المساعد.

III. استطبابات المعايرة والتفسير:

توجد 4 استطبابات لمعايرة البروجسترون البلازمي:

- خلال اختبار HCG، تساهم معايرة بروجسترون الدم إلى جانب معايرة الإستراديول في تقدير الكفاءة الوظيفية للجسم الأصفر.
- في الكيسات اللوتينية النادرة المبيضية، تشكل هذه المعايرات دليلاً تشخيصياً هاماً.
- إن البحث عن إباضة سابقة هي الاستطباب الأساسي لمعايرة البروجسترون، وذلك في جميع شذوذات الدورة الطمثية. وأخيراً، نشير أنه لا توجد لدى المرأة أي إشارة مباشرة للإباضة. أما عن الألم الحوضي الحاد والقصير المدة والذي يحدث منتصف

الدورة (Mittel Schmerz) فهو حادثة نادرة، والمعيار الوحيد الأكيد للإباضة هو مشاهدة التمزق الجريبي بالإيكوغرافي أو التنظير الداخلي.

من الواضح أنه يجب الاكتفاء بالعلامات غير المباشرة عملياً، ونقابل مع التأثيرات البيولوجية للبروجسترون: لا يوجد بروجسترون (بكميات ملحوظة) دون جسم أصفر. لا يوجد جسم أصفر بدون إباضة، و بالتالي لا يوجد بروجسترون بدون إباضة. كما يعتبر وجود بروجسترون في الطور اللوتيني بقيمة هامة دليلاً على الإباضة السابقة. لكن هذا الاستدلال خاطئ في حالة الجريب الملوتن غير المتمزق (تناذر LUF).

هنا أيضاً، يستفيد السريري من ملاحظة المستقبلات الفيزيولوجية التي تشير تبدلاتها إلى ظهور معترض للبروجسترون اللوتيني.

عندما نراقب دورة بواسطة لطاخات مهبلية، يفترض الهبوط الحاد في المشعرات الأليفة للإيوزين، وكذلك المميزات الخاصة للانسلاخ، وجود تدخل بروجستروني.

- والأمر نفسه عند انغلاق العنق الخارجي، وعندما يفقد الآح العنقي بشكل حاد جميع الخواص التي منحتها له الإستروجينات المرتفعة القمة قبل الإباضة.
- يشكل أخذ الحرارة القاعدية وسيلة بسيطة مفيدة جداً لاكتشاف ظهور البروجسترون. يتظاهر تأثيره المولد للحرارة اعتباراً من القيم البلازمية المنخفضة نسبياً من رتبة 3.6 نغ/مل..
- تسمح الخزعة الخلوية الهرمونية، التي تجرى حوالي اليوم 23' بإثبات وجود البروجسترون بواسطة التغيرات النوعية، الإفرازية بشكل رئيسي، التي يحدثها الهرمون في بطانة الرحم اعتباراً من قيم بلازمية من رتبة 3 نغ/مل. وتعطي معلومات محددة جداً عن الوارد الإسترو-بروجستروني الموجود في العضوية.

يستطيع الطبيب على الأغلب أن يؤكد الإباضة بالملاحظة البسيطة لهذه العناصر. ولكن توجد حالة يشك بها، ليس من السهل دائماً متابعة المرأة، التي تعمل، على لطاخات مهبلية منتظمة (والتي يؤدي التهاب المهبل إلى حدوث اضطرابات فيها)، أو إجراء

الفحص المتكرر للآح العنقي. و قد يحتاج تفسير المنحني الحراري إلى توخي الدقة . و إن خزعة بطانة الرحم فحص اختصاصي بشكل ضعيف. في هذه الحالات المشكوك بها، تجد معايرة البروجسترون في الجزء الثاني من الدورة استطبابها الرئيسي وتأخذ كل قيمتها. تشكل، كما هي حال مراقبة المستقبلات، عنصراً حاسماً للتقدير.

- أخيراً تسمح معايرة البروجسترون المتكررة حول الفترة قبل الإباضية، بمعرفة بدء حدوث الإباضة خلال بروتوكولات FIVETE. وقد أثبتت حصول تغير في البروجسترون، بشكل متزامن مع بدء الارتفاع قبل الإباضي لـ LH، يصل بغتةً إلى 1 نغ/مل.

باختصار:

في معايرة الستيروئيدات الجنسية، باستثناء الحمل، وذلك بهدف تقييم الوظيفة الإستروجينية والبروجسترونية، توجد 3 مفاهيم:

يؤدي الهامش الواسع جداً في القيم المعتبرة طبيعية إلى عدم اعتماد قيمة واحدة، ولكن إلى الإصرار على مفهوم الاختلاف بين قيمتين متتاليتين، وذلك بسبب التأرجحات الفيزيولوجية العفوية الواسعة:

- وجود مستقبلات سهلة الملاحظة سريرياً وقادرة على إعطاء معلومات ثمينة.
- ضرورة أن نعرف بدقة أين نحن من الذروة، في حال وجود دورة، لتفسير هذه المعايرات.

لهذه المعايرات أهمية حقيقية:

- في حالات نادرة، ولاسيما الأورام المفرزة للهرمونات، حيث المفهوم الهرموني الكمي عنصر مراقبة للتطور.
- في حالات محددة، ولاسيما تقدير الكفاءة الوظيفية لغدة، هنا نلحّ على أنه لا تأخذ المعايرة، كامل قيمتها إلا من أجل الاستخدام المقارن.

ولكن في الأغلبية العظمى من الحالات، يمكن تجنب إجراء هذه التقييمات الدقيقة نسبياً، ولكن غير الخالية من المساوئ.

- اللجوء إلى المستقلبات البولية لتقدير الوظائف الإستروجينية والبروجسترونية بكل تعقيدها شيء تدخل فيه الصدفة، وكذلك بالنسبة لـ 17-C.S لتقدير الوظيفة الأندروجينية. بالمقابل، لا تعطي المعايرات البلازمية إلا قيمة لحظية لحالة شديدة التأرجح.
- بسبب القيمة النسبية كلياً لهذه المعايرات، يفضل اللجوء إلى القراءة المباشرة للاستجابة النسيجية: تعطي الخزعة الخلوية الهرمونية في الجزء الثاني من الدورة معلومات نوعية ودقيقة عن التوازن الإسترو-بروجستروني للعضوية، وهي مختلفة عن المعلومات التي تزودها المعايرات البلازمية.

إن الميل الحالي هو التقييم الدقيق جداً للكميات الأصغرية من الهرمونات البلازمية. وهذه المعايرات حديثة نسبياً، وما زالت قيمتها الدقيقة خاضعة للنقاش أمام الوظائف الإستروجينية والبروجسترونية. ولا شيء يسمح بافتراض أنها ستسمح يوماً بتجاهل المعلومات الدقيقة التي يتوصل الطبيب كيف يستنتجها من ملاحظة المستقبلات المفردة.

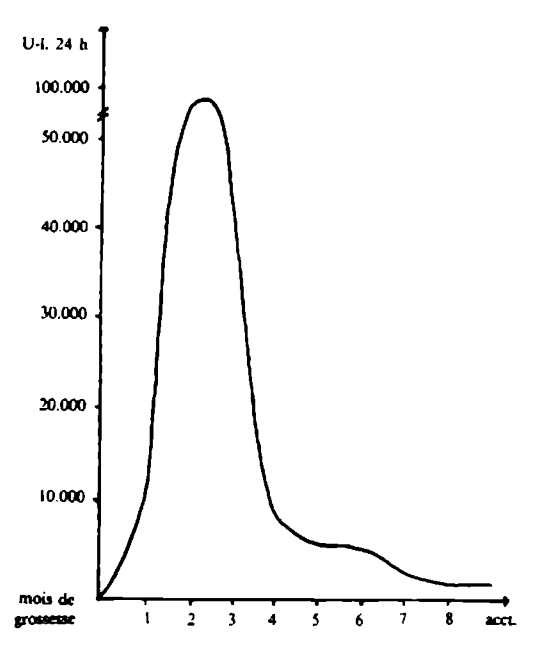
الفصل الثالث والعشرون

اختبارات الحمل

يقوم اختبار الحمل على اكتشاف وجود HCG في دم أو بول المرأة، الذي لا يوجد أبداً خارج حالة الحمل بتركيز يفوق 8 وحدة دولية/لتر.

I. تذكرة فيزيولوجية:

موجه الأقناد المشيمي (HCG) هرمون بروتيني تفرزه المشيمة منذ تشكلها (يمكن اكتشافه منذ اليوم التاسع بعد الإباضة عن انغراس البيضة الملقحة خلال الدورة). تزداد قيمة إفرازه بسرعة بين الأسبوع '4 و'8: تتضاعف القيمة البلازمية كل 3 أيام (الصورة 62).



الصورة 62: تطور المعدلات البولية لـ HCG خلال الحمل

يصل القيمة الأعظمية له بين الأسبوع 8'-12' من الحمل (حوالي 150.000 وحدة دولية من HCG) ثم يتناقص بسرعة بين الأسبوع 14' و18' من الحمل ويستمر كذلك بحدود 5000 وحدة دولية حتى الثلث الأخير من الحمل. يختفي HCG كلياً من العضوية خلال الأيام الخمسة التي تلي الولادة.

عمر الحمل Age de la grossesse	المعدلات البولية بـ HCG Taux urinaires H.C.G. U.I./24 h
1-2 semaines	< 250
2 semaines-1 mois	250- 8.000
1 mois-1 mois 1/2	8.000- 50.000
1 mois 1/2-2 mois	50.000-200.000
2 mois-3 mois 1/2	10.000- 50.000
3 mois 1/2-7 mois	5.000- 20.000
> 7 mois	1.000- 5.000

الجدول 19: المعدلات البولية لـ HCG

على الرغم من أن بنيته كيميائية مختلفة بشكل بسيط ، فإن HCG له خواص بيولوجية ومناعية قريبة جداً من LH. ومن هنا اختلاف استخدامه علاجياً. يوجد اختلاف هام يتعلق بسلوك الهرمونين في العضوية : نصف حياة HCG أطول بكثير من LH. وهو يوم على الأقل ، في حين لا يتجاوز نصف عمر LH ساعة واحدة.

تسمح طرق المعايرة الحساسة المستخدمة حالياً باكتشاف وجود HCG في المصل بعد أكثر من 10 أيام من حقن 10000 وحدة دولية من HCG (تحريض الإباضة). خلال الدورات المحرَّضة ، من الضروري الاستفسار عن تاريخ الحقن الأخير لـ HCG قبل الوصول لاستنتاج خاطئ في بداية حمل (ثم في الإجهاض المبكر) بسبب وجود HCG جائل.

يقوم الدور الفيزيولوجي لـ HCG بشكل أساسي على تحريض الجسم الأصفر الذي ينوب عن LH النخامي منذ اليوم العاشر للحمل. بالتالي فهو يحمي الغدة اللوتينية من الانغماد ويجعلها تفرز كميات متزايدة من الستيروئيدات حتى تستطيع المشيمة أن تنوب عن الجسم الأصفر الحملي بإفرازها الخاص من الإستروجين والبروجسترون (بين

الأسبوع 8' و12'). و نذكر بأنه ينسب دوران فيزيولوجيان متممان لـ HCG: تحريض اصطناع الستيروئيدات المشيمي من جهة، ومن جهة أخرى، دور رئيسي في التمايز المضغي الجنسي، لأنه يعبر الحاجز المشيمي.

II. اختبارات الحمل:

منذ عشرين سنة، ألغت الاختبارات المناعية البولية ثم المعايرات المصلية لـ HCG المعايرة البيولوجية تماماً وسمحت باكتشاف HCG المصلي. وكانت تقوم على تفاعل Friedmann-Brouha على الأرنب أو تفاعل Galli-Mainini على الضفدع المذكر.

لدينا سلسلة كبيرة من التفاعلات المناعية التي تكتشف وجود HCG في الدم والبول. بعضها يباع في الصيدليات بحرية.

أ. اختبارات الحمل المباعة في الصيدليات:

إن نوعية هذه الاختبارات التي تقوم على استخدام ضادات وحيدة النسيلة مماثلة لنوعية التفاعلات النوعية المشابهة المستخدمة مخبرياً. على الرغم من بساطتها الشديدة، لا يصل أي تفاعل يجرى في المنزل لنسبة 99% من النجاح، وذلك لأسباب متعددة.

قد يكون السبب تفاعلات إيجابية كاذبة، أو في أغلب الأحيان، نتائج سلبية كاذبة. ترتبط الأسباب الرئيسية للنتائج الكاذبة، حسب نوع التفاعل، إما بوجود دم في البول، ونادراً جداً بوجود ألبومين في البول يزيد على 1 غ/لتر، أو بالكثافة البولية الشديدة مع زيادة PH، ويشاهد ذلك بشكل خاص لدى الشابات اللواتي يقللن من شرب الماء لأسباب مختلفة.

تثبط التراكيز القوية لحمض البول واليورات على سبيل المثال التفاعل المناعي. إذا كانت النتائج الإيجابية الكاذبة تؤدي إلى نتائج مغضبة. فإن السلبيات الكاذبة يمكن أن تؤدي إلى أخطاء علاجية. جهل وجود تهديد بالإجهاض المبكر أو GEU (حمل خارج الرحم) أو حمل يحدث بعد دورة طويلة.

لذلك السبب، يجب على الطبيب أن يكون حذراً في هذه التفاعلات ويطلب تأكيد النتيجة، لدى أقل شك، من البيولوجي الذي يكون على معرفة تامة بالعوامل البولية التي يمكن أن تؤدي إلى اضطراب التفاعل، ليعالج البول بشكل منهجي قبل إجراء الاختبار، وذلك لطرح العوامل التي تشوش الاختبار.

ب. اختبارات الحمل التي تجرى في المختبر:

مناعية دائماً وتجرى على البول أو الأفضل على البلازما. يصل أداؤها التقني لمستوى أن البيولوجي يضمن الاختبار، وذلك بتكلفة أقل من سعر شراء الوسائل المناعية من الصيدلية.

ج. المعايرة الكمية لـ HCG البلازمي:

تسمى خطأ معايرة بيتا HCG، وذلك لأن الأضداد وحيدة النسيلة المستخدمة هي بيتا، إذا كان الضد الآخر هو ضد ألفا، ستتم معايرة Holo HCG (الجزيئة كاملة).

إذا كان كلا الضدين ضد بيتا، فالمتفاعل سيكون Holo HCG وبعض الوحدات بيتا الحرة الموجودة في المصل. وبذلك تتعلق المعايرة بتقييم دقيق لقيمة HCG البلازمي، الذي يفيد في اكتشاف القيم الأصغرية لـ HCG وبالتالي التشخيص بشكل مبكر جداً من جهة، أو متابعة تطور قيمة HCG المصلي بفاصل عدة أيام من جهة أخرى، وبالتالي الحكم على تطور الإفراز trophoplastique في الحالات المختلفة الطبيعية والمرضية.

د. الاختبارات "السريرية":

إعطاء قصير إسترو-بروجستروني مصمم لإحداث نزف في بطانة الرحم غير الحاوية على حمل.

هـ. المعايرات النوعية لتحت الوحدة بيتا في HCG:

تجرى بالطرق المناعية الشعاعية من أجل اكتشاف الإفراز الزائد لموجهات الأقناد من قبل بعض النسج المرضية.

ذلك مجال طب السرطان بشكل أساسي: إفراز HCG من قبل dysembryome غير ناضجة خبيثة متطورة اعتباراً من الأقناد وحاوية على نسج بلازمية اغتذائية: السرطانات المشيمية للمبيض (وبشكل خاص الخصية). وذلك استطباب معايرة Holo-HCG وتحت الوحدة بيتا الحرة معاً.

في علم النساء التوليدي، ليس لهذه المعايرة فائدة إلا بالتوازن مع معايرة الجزيئة الكلية وذلك لمتابعة الجزيئات والأورام الظهارية المشيمية المعالجة. لا تفيد في تشخيص الحمل ولا المبكر منه ولا متابعة الأسابيع الأولى من الحمل.

منح الاستخدام الحالي والعام للأضداد وحيدة النسيلة بمعايرة HCG وتشخيص الحمل بنوعية تصل لدرجة أن الدقة التي يتم الحصول عليها مطلقة. لا يحدث أي تداخل اليوم بين HCG وLH.

ملحق:

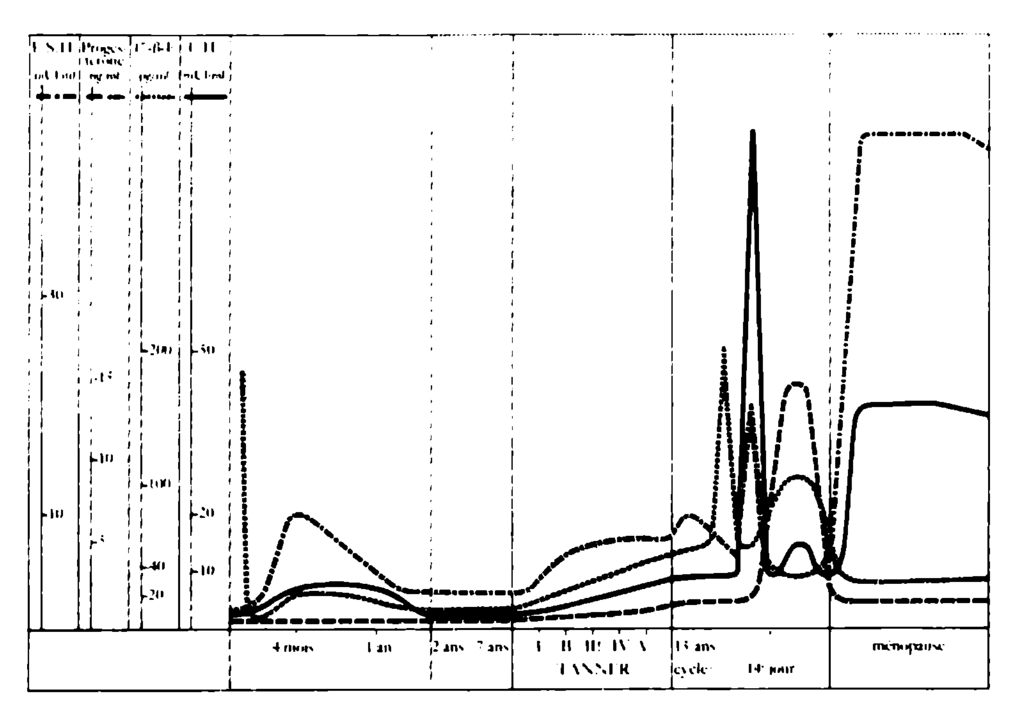
تغيرات المحرضات والستيروئيدات بحسب العمر:

يبقى المولود الجديد مشرّباً بـ HCG لمدة 5 أيام على الأكثر.

منذ الأسبوع الثاني، يظهر FSH وLH . تزداد قيمتها حتى الشهر الرابع. تصبح هذه القيمة ملحوظة تماماً لأنها من نفس رتبة التركيز المشاهد في الطور الجريبي لدى البالغ، بالنسبة لكلا المحرضين إن قيمة FSH أعلى من LH.

تتناقص هذه القيم اعتباراً من الشهر الرابع بشكل منتظم لتصل خلال السنة الثانية إلى قيم منخفضة، وهذا مميز لدى الطفل. تصبح هذه القيم أصغرية حتى السنة السابعة.

يتبع 17-بيتا إستراديول منحنياً مشابهاً. قيمته في الشهر الرابع أبعد من كونها مهملة لأنها من رتبة 40 بيكوغرام/مل، أو على الأقل ضعف القيمة الموجودة بين السنة الثانية والسابعة.



الصورة 63 : تطور المعدلات البلازمية للمحرضات القندية والستيروئيدات القندية خلال الحياة

أثناء البلوغ يشغل FSH مقدمة الأحداث بمنحن ذي تحدب يسجل في طوري II Tanner وIII في حين تؤدي الزيادة الأقل والأكثر تأخراً ودعماً من قبل LH إلى تقعر المنحني طوال البلوغ.

تحدث زيادة 17-بيتا إستراديول بشكل تدريجي. يصبح البرولاكتين قابلاً للاكتشاف منذ المرحلة البدئية من البلوغ. ويتأرجح على مدى الحياة موازياً للإستروجينات.

ثم تحدث دورات منتظمة حول الظاهرة المركزية لذروة الإفراز قبل الإباضية لمحرضات الأقناد و17-بيتا إستراديول. يسيطر FSH في الطور الجريبي وLH في الطور اللوتيني.

يؤدي الإفقار التدريجي للمخزن الجريبي وتوقف الطمث (سن اليأس) إلى استنزاف قيم 17-بيتا إستراديول والمثبطين، في حين يزداد إفراز FSH ليصل إلى قيم غير مسبوقة. تتعلق قيمة LH الأكثر تغيراً بالاصطناع الثمالي الستيروئيدات المبيضية.

	FSH mUI/ml	LH mUI/ml	Progestérone ng/ml	Oestradiol pg/ml	Testostérone ng/ml	Δ4. androsténedione ng/ml	DHT ng/ml	17 OH Progestérone ng/ml
Sang cordon دم الحبل	3	-200 0,08	- 0,25	0,4-4	0,6-11			
1 trimestre السري	2-20	0,5-6	0,06-0,3	5-40	< 0,05	< 1	< 0,05	0,2-3
4 à 11 mois شهر	1,5-4	0,5-3	0,05-0,2	5-20	< 0,05	< 0,6	< 0,05	0,05-1
11 à 7 ans سنة	0-3	0-2	0,06-0,2	< 10	< 0,08	0,1-0,2	< 0,05	< 0,8
P1 Stades pubertaires مراحل البلوغ	0-4	0,5-2	0,05-0,2	< 10	0,05-0,1	0,1-0,2	< 0,05	< 0,8
P2	1-5	1-5	0,06-0,2	5-20	0,05-0,2	0,1-0,45	< 0,05	0,15-1,2
P3	1-7	1-7	0,05-0,2	8-40	0,05-0,3	0,4-1	< 0,05	0,15-1,2
P4	2-8	2-9	0,05-0,2	10-80	0,10-0,35	0,8-1,9	< 0,05	0,2-1,2
P5	2-10	2-10	0,05-0,2	20-100	0,10-0,60	0,7-2,2	0,05-0,2	0,2-1,5
Phase folliculaire	3-10	1,5-10	< 0,6	30-90	0,30-0,65	0,7-2,7	0,05-0,2	0,3-1,5
Pic ovulatoire	5-10	18-100	0,6-1,2	150-350	0,30-0,65	0,7-3	0,06-0,2	1-3
Phase lutéale	2-8	4-20	6-24	65-200	0,30-0,70	0,7-3,5	0,05-0,2	1-4,6
Stades pubertaires	20-220	15-150	0,3-1,2	< 30	0,25-0,60	0,3-1,5	0,05-0,2	0,3-1,5
60 à 70 ans	20-200	15-130	< 0,8	< 30	0,15-0,50	0,2-1,3	0,05-0,14	0,3-1,2
70 à 80 ans	20-150	12-100	< 0,5	< 30	0,15-0,50	0,2-1,3	0,05-0,08	< 1
> 80 ans	15-100	10-50	< 0,5	< 20	0,05-0,40	0,1-1,2	< 0,05	< 0,6

الجدول 20 : المعدلات البلازمية للمحرضات القندية والستيروئيدات الجنسية خلال الحياة

المراجع

1- Bayard F. Les récepteurs des hormones stéroïdes 29-293-298, 1998.

2- Brozzo P. Le point sur mécanisme des antiestrogènes de synthèses. 50-175, 1999.

3- Bouquet J. Conduite à tenir devant une dysménorrhée. P 23-27, 1998

4- Cohen J. Stérilité, chirurgie versus FIVETE 18-109-114, 1990.

5- David G. Que doit comporter l'examen du sperme 15,76-47 1984.

6- Edelman P. Les fausses couches immunologiques. 1999

7- Federation Geny, Schwartz D. Female fecundity as a function of age 44-46, 2004

8- Gallagher J. Estrogène et métabolisme du calcium paris 1993.

9- Jean-claud E. Gynécologie endocrinienne Roche 2003.

10- Korenman S. The endocrinology of breast cancer 878, 1990.

11- Lagrue G. le syndrome des oedèmes cycliques Gazette 81,31- 1994.

12- Stérilité, hypofertilité et infécondité en France, 2002.

13- Levque B. la puberté précoce de la fille, Paris 2001.

14- Mac Lead. The male factor in fertility and infertility, 2003.

15- Mauvais J. Etiologie hormonale du cancer du sein, 2001.

16- Robyn C. Prolactine and human Reproduction, Amsterdam, 1993.

17- Rozenbaum H. Les progestatifs, Paris, 1992.

18- Serfaty D. Aspects actuels de la contraception Gynécol. Part 16, 1990.

19- شوا مصطفى : مبادئ معالجة قصر القامة عند الأطفال ، دار شعاع ، حلب 2004
20- شوا مصطفى : الغدد الصم المخبري ، دار شعاع ، حلب 2005
21- شوا مصطفى : معالجة اضطرابات النمو في مرحلة البلوغ ، دار شعاع ، حلب 2005
22- المعجم الطبي الموحد ، بغداد الطبعة الأولى 1973

لائحة بالصور

لائحة بالجداول والمخططات

جدول المحتويات

الباب الثاني: الهرمونات في المعالجة 41

الفصل الثالث: التأثير الهرموني 43

الفصل الرابع: الإستروجينات 77

الباب الثالث: الطبيب أمام الاضطرابات السريرية النسائية 125

الأمراض الغدية النسائية
في الممارسة العملية

يقدم هذا الكتاب شرحاً مفصلاً للفيزيولوجية الغدية النسائية ويشرح أغلب الإمراضيات الغدية التي تشكو منها المرأة في جهازها التناسلي الأنثوي عبر جميع مراحل حياتها منذ الولادة حتى سن اليأس.

كما يطرح الكاتب أحدث وسائل التشخيص المستخدمة في الممارسة السريرية الحالية مبنية على الفهم الصحيح للآلية المرضية مقدمةً تفسيراً واضحاً لأغلب الأعراض والعلامات التي تتظاهر بها الإمراضية الغدية النسائية.

وللعلاج نصيب كبير في هذا المؤلف إذ تم عرض معظم المذاهب والمدارس الطبية في العلاج مع توضيح استطبابه ومميزاته وبيان آثاره الجانبية في حال وجودها.

أخيراً أتمنى أن تكون هذه الصفحات عوناً لزملائنا الأطباء في الممارسة الطبية اليومية وتقدم الفائدة المرجوة.



- الدكتور مصطفى محمد شوا
- تخرج من كلية الطب جامعة حلب
- تخصص بأمراض الغدد الصم والداء السكري والاستقلاب عند الأطفال والبالغين من أكاديمية رينيه ديكارت للعلوم الطبية من باريس . فرنسا
- عمل في أشهر المشافي والمراكز الطبية الفرنسية لمدة عشرة سنوات
- عضو الجمعية الفرنسية لأطباء الغدد الصم والداء السكري والاستقلاب
- شارك في العديد من المؤتمرات المحلية والإقليمية Pan Arab أو الأوربية EASD أو الدولية .I.D.F
- له أبحاث ودراسات متخصصة فيما يتعلق بمضخات الأنسولين والمراقبة الالكترونية المستمرة لسكر الدم وطلائع البنكرياس الاصطناعي
- شارك في دراسات واسعة حول بعض الأدوية مع أكبر الشركات الدوائية العالمية
- له العديد من المقالات والنشرات والمحاضرات العلمية في العديد من المؤتمرات والندوات الطبية





www.dr-chawa.com



50037
7100M0840475



http://www.raypub.com

